

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **046759**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- |                                       |               |                               |
|---------------------------------------|---------------|-------------------------------|
| (45) Дата публикации и выдачи патента | (51) Int. Cl. | <i>A61K 31/4035</i> (2006.01) |
| <b>2024.04.19</b>                     |               | <i>A61K 31/555</i> (2006.01)  |
| (21) Номер заявки                     |               | <i>A61K 45/06</i> (2006.01)   |
| <b>202192960</b>                      |               | <i>A61P 1/04</i> (2006.01)    |
| (22) Дата подачи заявки               |               | <i>A61P 17/06</i> (2006.01)   |
| <b>2020.04.30</b>                     |               | <i>A61P 19/02</i> (2006.01)   |

---

(54) **КОМБИНИРОВАННЫЕ ТЕРАПИИ, СОДЕРЖАЩИЕ АПРЕМИЛАСТ И ИНГИБИТОРЫ ТУК2**

---

- |  |                       |
|--|-----------------------|
| (31) PCT/US2019/029772   | (56) US-A1-2016045475 |
| (32) 2019.04.30  | US-A1-2018258086      |
| (33) US  | WO-A1-2015123453      |
| (43) 2022.04.14  |                       |
| (86) PCT/US2020/030608   |                       |
| (87) WO 2020/223431 2020.11.05   |                       |
| (71)(73) Заявитель и патентовладелец:<br>СЕЛДЖЕН КОРПОРЕЙШН (US)   |                       |
| (72) Изобретатель:<br>Шафер Питер Генри, Плендж Роберт,<br>Адамс Мэри, Бибе Лиза, Бучуолтер<br>Джиллс, Карр Тиффани, Тзенг Те-<br>Чэнь (US)  |                       |
| (74) Представитель:<br>Костюшенкова М.Ю., Угрюмов В.М.,<br>Христофоров А.А., Парамонова К.В.,<br>Джермакян Р.В., Гизатуллин Ш.Ф.,<br>Гизатуллина Е.М., Строкова О.В.,<br>Прищепный С.В. (RU) |                       |

- 
- (57) Изобретение относится к способам лечения заболеваний и нарушений, отвечающих на ингибирование PDE4, предусматривающим введение апремиласта и ингибитора Тук2 субъекту. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим апремиласт и ингибитор Тук2.

**B1**

**046759**

**046759**

**B1**

### Ссылка на родственную заявку

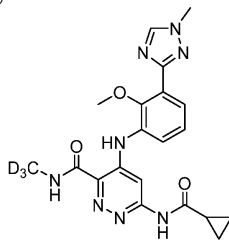
Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с международной заявкой № PCT/US 2019/029772, поданной 30 апреля 2019 г., содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения N-[2-[(1S)-1-(3-этокси-4-метоксифенил)-2-(метилсульфонил)этил]-2,3-дигидро-1,3-диоксо-1H-изоиндол-4-ил]ацетамид (апремилласт), продаваемый под торговым наименованием Otezla®, представляет собой ингибитор фосфодиэстеразы типа 4 (PDE4), одобренный в настоящее время для лечения бляшечного псориаза от умеренной до тяжелой степени и активного псориатического артрита. Ингибирование PDE4 апремилластом повышает уровни циклического аденозинмонофосфата (сAMP) в иммунных клетках. Это, в свою очередь, понижаяще регулирует воспалительные реакции путем снижения экспрессии провоспалительных медиаторов, таких как TNF- $\alpha$ , IL-23, IL-17 и других воспалительных цитокинов, и увеличивает продукцию противовоспалительных медиаторов. Исследования показали, что уменьшение бляшечного псориаза на 75% возможно у некоторых пациентов всего за 4 месяца лечения.

Тирозинкиназа 2 (Tyk2), внутриклеточный сигнальный фермент, активирует трансдуктор сигнала и зависимую от активатора транскрипции (STAT) генную экспрессию, и функциональные ответы IL-12, IL-23 и рецепторов интерферона типа I и III. Среди других состояний, ингибиторы тирозинкиназы (TKI) недавно привлекли внимание как эффективные средства для лечения псориаза и связанных с ним состояний. Например, ингибитор TKI BMS-986165 недавно показал положительные результаты в клинических исследованиях фазы 2 у субъектов, страдающих бляшечным псориазом от умеренной до тяжелой степени. См. Kim Papp, M.D., Phase 2 Trial of Selective Tyrosine Kinase 2 Inhibition in Psoriasis, The New England Journal of Medicine, Sept. 12, 2018.

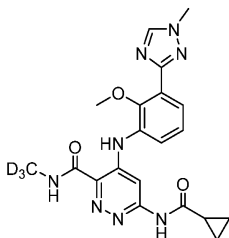
### Краткое раскрытие настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к применению терапевтически эффективного количества N-[2-[(1S)-1-(3-этокси-4-метоксифенил)-2-(метилсульфонил)этил]-2,3-дигидро-1,3-диоксо-1H-изоиндол-4-ил]ацетамида или его фармацевтически приемлемой соли, и терапевтически эффективного количества ингибитора тирозинкиназы 2 (Tyk2) формулы



или его фармацевтически приемлемой соли, для лечения заболевания или нарушения, выбранного из хронического обструктивного заболевания легких, астмы, хронического воспалительного заболевания легких, гипероксического повреждения альвеол, воспалительного заболевания кожи, псориаза, псориатического артрита, ревматоидного артрита, ревматоидного спондилита, атопического дерматита, депрессивного синдрома, остеоартрита, контактного дерматита, анкилозирующего спондилита, волчанки, волчаночного нефрита, кожной красной волчанки, системной красной волчанки, узловой лепрозной эритемы, синдрома Шегрена, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, болезни Бехчета и неспецифического язвенного колита.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество N-[2-[(1S)-1-(3-этокси-4-метоксифенил)-2-(метилсульфонил)этил]-2,3-дигидро-1,3-диоксо-1H-изоиндол-4-ил]ацетамида или его фармацевтически приемлемой соли; и терапевтически эффективное количество ингибитора тирозинкиназы 2 (Tyk2)



### Краткое описание чертежей

Фиг. 1 иллюстрирует продукцию цитокина интерлейкин-17а (IL-17а) (процент от контроля) под действием апремилласта и BMS-986165 в цельной крови, стимулированной посредством анти-CD3/анти-CD28 (Th0) или анти-CD3/анти-CD28, IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-23 (Th17) - анализ в пробирках TruCulture®.

Фиг. 2 иллюстрирует продукцию цитокина интерлейкин-17А (IL-17А) под действием апремилласта и BMS-986165 в цельной крови, стимулированной посредством анти-CD3/анти-CD28 (Th0) или анти-

CD3/анти-CD28, IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-23 (Th17) - анализ в пробирках TruCulture®.

Фиг. 3 иллюстрирует продукцию цитокина интерлейкин-17F (IL-17F) (процент от контроля) под действием апремиласта и BMS-986165 в цельной крови, стимулированной посредством анти-CD3/анти-CD28 (Th0) или анти-CD3/анти-CD28, IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-23 (Th17) - анализ в пробирках TruCulture®.

Фиг. 4 иллюстрирует продукцию цитокина интерлейкин-17F (IL-17F) под действием апремиласта и BMS-986165 в цельной крови, стимулированной посредством анти-CD3/анти-CD28 (Th0) или анти-CD3/анти-CD28, IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-23 (Th17) - анализ в пробирках TruCulture®.

Фиг. 5 иллюстрирует продукцию цитокина интерлейкин-22 (IL-22) (процент от контроля) под действием апремиласта и BMS-986165 в цельной крови, стимулированной посредством анти-CD3/анти-CD28 (Th0) или анти-CD3/анти-CD28, IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-23 (Th17) - анализ в пробирках TruCulture®.

Фиг. 6 иллюстрирует продукцию цитокина интерлейкин-22 (IL-22) под действием апремиласта и BMS-986165 в цельной крови, стимулированной посредством анти-CD3/анти-CD28 (Th0) или анти-CD3/анти-CD28, IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-23 (Th17) - анализ в пробирках TruCulture®.

Фиг. 7 иллюстрирует продукцию цитокина фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) (процент от контроля) под действием апремиласта и BMS-986165 в цельной крови, стимулированной посредством анти-CD3/анти-CD28 (Th0) или анти-CD3/анти-CD28, IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-23 (Th17) - анализ в пробирках TruCulture®.

Фиг. 8 иллюстрирует продукцию цитокина фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) под действием апремиласта и BMS-986165 в цельной крови, стимулированной посредством анти-CD3/анти-CD28 (Th0) или анти-CD3/анти-CD28, IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-23 (Th17) - анализ в пробирках TruCulture®.

Фиг. 9 иллюстрирует продукцию цитокина гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) (процент от контроля) под действием апремиласта и BMS-986165 в цельной крови, стимулированной посредством анти-CD3/анти-CD28 (Th0) или анти-CD3/анти-CD28, IL-1 $\beta$ , IL-6 IL-23 (Th17) - анализ в пробирках TruCulture®.

Фиг. 10 иллюстрирует продукцию цитокина гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) под действием апремиласта и BMS-986165 в цельной крови, стимулированной посредством анти-CD3/анти-CD28 (Th0) или анти-CD3/анти-CD28, IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-23 (Th17) - анализ в пробирках TruCulture®.

Фиг. 11 иллюстрирует продукцию цитокина интерлейкин-23 (IL-23) под действием апремиласта в мононуклеарных клетках периферической крови (PBMC), стимулированных липополисахаридом (LPS).

Фиг. 12 иллюстрирует продукцию цитокина интерлейкин-23 (IL-23) под действием апремиласта и Tук2i (BMS-986165) в PBMC, стимулированных LPS.

Фиг. 13 иллюстрирует продукцию цитокина интерлейкин-12p40 (IL-12p40) под действием апремиласта и Tук2i (BMS-986165) в PBMC, стимулированных LPS.

Фиг. 14 иллюстрирует продукцию цитокина интерлейкин-12p70 (IL-12p70) под действием апремиласта и Tук2i (BMS-986165) в PBMC, стимулированных LPS.

Фиг. 15 иллюстрирует продукцию цитокина фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) под действием апремиласта и Tук2i (BMS-986165) в PBMC, стимулированных LPS.

Фиг. 16 иллюстрирует продукцию цитокина интерферона гамма (IFN- $\gamma$ ) под действием апремиласта и Tук2i (BMS-986165) в PBMC, стимулированных LPS.

Фиг. 17 иллюстрирует продукцию цитокина моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1) под действием апремиласта и Tук2i (BMS-986165) в PBMC, стимулированных LPS.

Фиг. 18 иллюстрирует эффекты комбинации с фиксированной дозой апремиласта и Tук2i (BMS-986165) на IL-17A в цельной крови.

Фиг. 19 иллюстрирует эффекты комбинации с фиксированной дозой апремиласта и Tук2i (BMS-986165) на IL-17F в цельной крови.

Фиг. 20 иллюстрирует эффекты комбинации с фиксированной дозой апремиласта и Tук2i (BMS-986165) на IL-22 в цельной крови.

Фиг. 21 иллюстрирует эффекты комбинации с фиксированной дозой апремиласта и Tук2i (BMS-986165) на TNF- $\alpha$  в цельной крови.

#### **Подробное раскрытие настоящего изобретения**

Согласно настоящему изобретению было обнаружено, что комбинация апремиласта и ингибитора Tук2 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((2-метокси-3-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)-N-(метил-d3)пиридазин-3-карбоксамид (BMS-986165) синергетически снижает экспрессируемые провоспалительные цитокины при анализе цельной крови при условиях, которые стимулируют клетки Th17. Например, наблюдали более чем 2-кратное увеличение ингибирования экспрессии IL-17F с применением комбинации 0,01 мкМ BMS-986165 и 1 мкМ апремиласта, по сравнению с применением каждого лекарственного средства отдельно (См., например, табл. 5 в части Примеры). Подобные результаты наблюдали при концентрациях 0,1 мкМ BMS-986165 с 1 мкМ апремиласта (См., например, табл. 5). Комбинация BMS-986165 с 1 мкМ апремиластом также снижала экспрессию цитокинов для IL-17A и IL-22 в 2 раза или более по сравнению с применением каждого лекарственного средства отдельно (См., например, табл.

5).

Также было обнаружено, что комбинация апремиласта и BMS-986165 приводит к комплементарным эффектам против определенных провоспалительных цитокинов. BMS-986165, например, повышал цитокин TNF- $\alpha$  и GM-CSF при анализе цельной крови, тогда как апремиласт ингибировал продукцию этих цитокинов (См., например, табл. 5), где % от контроля для 1 мкМ апремиласта составлял 10,7, а % от контроля для 0,01 мкМ BMS-986165 составлял 143,1 в отношении TNF- $\alpha$ . Однако при введении в комбинации апремиласт корректировал дефект BMS-986165, обеспечивая посредством этого комплементарный эффект 13,5% ингибирования в отношении TNF- $\alpha$  (См., например, табл. 5). Эта тенденция также была установлена при концентрациях 0,1 мкМ BMS-986165 и в отношении цитокина GM-CSF (См., например, табл. 5). Эти результаты иллюстрируют синергетические и комплементарные фармакологические эффекты BMS-986165 и апремиласта.

В дополнение к анализу цельной крови, комбинация BMS-986165 и апремиласта также приводит к комплементарным эффектам против определенных провоспалительных цитокинов в РВМС, стимулированных LPS. BMS-986165 повышал IL-23, IL-12 и TNF- $\alpha$ , тогда как апремиласт ингибировал продукцию этих цитокинов (См., например, табл. 6 в части Примеры). Эти результаты дополнительно поддерживают преимущество комбинирования BMS-986165 и апремиласта при лечении заболеваний, связанных с Th17.

Таким образом, настоящее изобретение относится к способам лечения заболеваний или нарушений, отвечающих на ингибирование PDE4, у субъекта посредством применения эффективного количества апремиласта или его фармацевтически приемлемой соли и эффективного количества ингибитора Tук2, такого как BMS-986165. Такие заболевания и нарушения включают, например, воспалительные заболевания, такие как псориаз, псориатический артрит и неспецифический язвенный колит.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим эффективное количество апремиласта или его фармацевтически приемлемой соли и эффективное количество ингибитора Tук2, такого как BMS-986165.

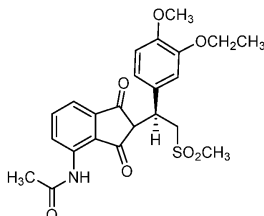
Согласно первому варианту осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения заболевания или нарушения, отвечающего на ингибирование изофермента фосфодиэстеразы циклических нуклеотидов IV (PDE4), причем способ предусматривает введение субъекту эффективного количества N-[2-[(1S)-1-(3-этокси-4-метоксифенил)-2-(метилсульфонил)этил]-2,3-дигидро-1,3-диоксо-1H-изоиндол-4-ил]ацетамида (апремиласта) или его фармацевтически приемлемой соли и эффективного количества ингибитора Tук2.

Альтернативно, в качестве части первого варианта осуществления, настоящее изобретение относится к применению эффективного количества N-[2-[(1S)-1-(3-этокси-4-метоксифенил)-2-(метилсульфонил)этил]-2,3-дигидро-1,3-диоксо-1H-изоиндол-4-ил]ацетамида (апремиласта) или его фармацевтически приемлемой соли и эффективного количества ингибитора Tук2 для получения лекарственного средства для лечения заболевания или нарушения, отвечающего на ингибирование изофермента фосфодиэстеразы циклических нуклеотидов IV (PDE4).

Согласно другой альтернативе в качестве части первого варианта осуществления настоящее изобретение относится к эффективному количеству N-[2-[(1S)-1-(3-этокси-4-метоксифенил)-2-(метилсульфонил)этил]-2,3-дигидро-1,3-диоксо-1H-изоиндол-4-ил]ацетамида (апремиласта) или его фармацевтически приемлемой соли и эффективному количеству ингибитора Tук2 для применения для лечения заболевания или нарушения, отвечающего на ингибирование изофермента фосфодиэстеразы циклических нуклеотидов IV (PDE4).

#### 1. Определения

N-[2-[(1S)-1-(3-этокси-4-метоксифенил)-2-(метилсульфонил)этил]-2,3-дигидро-1,3-диоксо-1H-изоиндол-4-ил]ацетамид (апреиласт) раскрыт в патенте США № 6962940, содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки, и относится к соединению, имеющему следующую химическую структуру:



Апреиласт имеет хиральный центр, обозначенный как (S), в химической структуре и названии. В контексте настоящего изобретения это обозначение означает, что апреиласт оптически обогащен как (S) энантиомер в этом положении в количестве по меньшей мере 80%, 90%, 95%, 98%, 99% или 99,9% относительно соответствующего (R) энантиомера. Таким образом, когда апреиласт упоминается в настоящем документе как являющийся стереомерно или энантиомерно чистым при указанном количестве, это означает, что (S) энантиомер обогащен в этом количестве. Например, N-[2-[(1S)-1-(3-этокси-4-метоксифенил)-2-(метилсульфонил)этил]-2,3-дигидро-1,3-диоксо-1H-изоиндол-4-ил]ацетамид, который

имеет стереомерную чистоту по меньшей мере 95%, означает, что соединение содержит более или ровно 95% (S) энантиомера и 5% или менее (R) энантиомера.

Если не указано иное, описанные в настоящем документе введения включают введение апремиласта до, одновременно или после введения описанного в настоящем документе ингибитора Tyc2. Таким образом, для терапевтических целей одновременное введение не является обязательным. Согласно одному аспекту апреиласт и раскрытый ингибитор Tyc2 вводят вместе. Согласно другому аспекту апреиласт и раскрытый ингибитор Tyc2 вводят в разные моменты времени в один и тот же день. Согласно другому аспекту апреиласт и раскрытый ингибитор Tyc2 вводят в разные моменты времени в виде отдельных таблеток или капсул. Согласно другому аспекту апреиласт и раскрытый ингибитор Tyc2 вводят в комбинации с фиксированной дозой в одной и той же таблетке или капсуле.

Термины "обработка", "лечить" и "лечение" относятся к обращению вспять, облегчению или подавлению развития заболевания или нарушения, отвечающего на ингибирование PDE4, или одного или нескольких его симптомов, как описано в настоящем документе.

Термин "субъект" означает животное, такое как млекопитающее и такое как человек. Термины "субъект" и "пациент" могут использоваться взаимозаменяемо.

Термин "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" относится к количеству описанного в настоящем документе соединения, которое будет вызывать биологический или медицинский ответ у субъекта, например, к дозе от 0,001 до 100 мг/кг массы тела/день.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель" относится к нетоксичному носителю, адьюванту или среде, которые не оказывают отрицательного воздействия на фармакологическую активность соединения, с которым они составлены, и которые также безопасны для использования человеком. Фармацевтически приемлемые носители, адьюванты или среды, которые могут быть использованы в композициях согласно настоящему изобретению, включают без ограничения ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, стеарат магния, лецитин, белки сыворотки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновую кислоту, сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных жирных кислот растительного происхождения, воду, соли или электролиты, такие как сульфат протамина, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы (например, микрокристаллическая целлюлоза, гидроксипропилметцеллюлоза, моногидрат лактозы, лаурилсульфат натрия и кросскармеллоза натрия), полиэтиленгликоль, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, полиакрилаты, воски, блок-полимеры полиэтилена и полиоксипропилена, полиэтиленгликоль и ланолин.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, полученным из фармацевтически приемлемых нетоксичных кислот или оснований, включая неорганические кислоты и основания и органические кислоты и основания. Подходящие фармацевтически приемлемые соли присоединения основания для описанных в настоящем документе соединений включают без ограничения соли металлов, полученные из алюминия, кальция, лития, магния, калия, натрия и цинка, или органические соли, полученные из лизина, N, N'-дибензилэтилендиамина, хлорпрокаина, холина, диэтаноламина, этилендиамина, меглупина (N-метилглюкамина) и прокаина. Подходящие нетоксичные кислоты включают без ограничения неорганические и органические кислоты, такие как уксусная, альгиновая, антралиловая, бензолсульфоновая, бензойная, камфорсульфоновая, лимонная, этенсульфоновая, муравьиная, фумаровая, фууроиновая, галактуроновая, глюконовая, глюкуроновая, глутаминовая, гликолевая, бромистоводородная, соляная, изетионовая, молочная, малеиновая, яблочная, миндальная, метансульфоновая, муциновая, азотная, п-моевая, пантотеновая, фенилуксусная, фосфорная, пропионовая, салициловая, стеариновая, янтарная, сульфаниловая, серная, винная кислота и п-толуолсульфоновая кислота.

"Кристаллическая" относится к твердой форме соединения, в которой существует дальний атомный порядок в положениях атомов. Кристаллическую природу твердого вещества можно подтвердить, например, посредством исследования порошковой рентгеновской дифрактограммы. "Монокристаллическая форма" означает, что указанное соединение, т.е. N-[2-[(1S)-1-(3-этокси-4-метоксифенил)-2-(метилсульфонил)этил]-2,3-дигидро-1,3-диоксо-1H-изоиндол-4-ил]ацетамид, присутствует в виде монокристалла или множества кристаллов, где каждый кристалл имеет одну и ту же кристаллическую форму (например, кристаллическую форму B). Когда кристаллическая форма определяется как указанный процент одной конкретной монокристаллической формы соединения, остальная часть состоит из аморфной формы и/или кристаллических форм, отличных от одной или нескольких конкретных форм, которые указаны. Согласно одному аспекту, например, раскрытая кристаллическая форма представляет собой на по меньшей мере 80 мас.% монокристаллическую форму, на по меньшей мере 90 мас.% монокристаллическую форму, на по меньшей мере 95 мас.% монокристаллическую форму или на по меньшей мере 99 мас.% монокристаллическую форму. Процент по массе конкретной кристаллической формы определяется как масса конкретной кристаллической формы, поделенная на общую массу конкретного кристалла плюс массу других присутствующих кристаллических форм и плюс массу присутствующей аморфной формы, умноженная на 100%.

Термин "аморфное" относится к твердому веществу, которое присутствует в некристаллическом состоянии или форме. Аморфные твердые вещества представляют собой неупорядоченные расположения

молекул и поэтому не имеют различимой кристаллической решетки или элементарной ячейки и, следовательно, не имеют определяемого дальнего порядка. Упорядочение твердых веществ в твердом состоянии может быть определено стандартными методами, известными в данной области техники, например, с помощью порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) или дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC). Аморфные твердые вещества также можно отличить от кристаллических твердых веществ, например, по двойному лучепреломлению с использованием микроскопии в поляризованном свете.

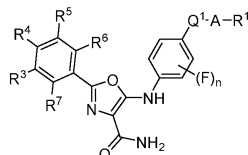
Значения 2-тета на порошковых рентгеновских дифрактограммах для описанных в настоящем документе кристаллических форм могут незначительно отличаться в зависимости от устройства (от одного устройства к другому), а также в зависимости от вариаций при получении образцов и изменений от партии к партии из-за таких факторов, как вариация температуры, вытеснение образца и присутствие или отсутствие внутреннего стандарта. Следовательно, если не определено иное, приведенные в настоящем документе дифрактограммы/присвоенные значения XRPD не следует рассматривать как абсолютные, и они могут варьироваться в пределах  $\pm 0,2^\circ$ . В данной области техники хорошо известно, что эта изменчивость будет учитываться вышеуказанные факторы, не препятствуя однозначной идентификации кристаллической формы.

## 2. Ингибиторы Tyk2

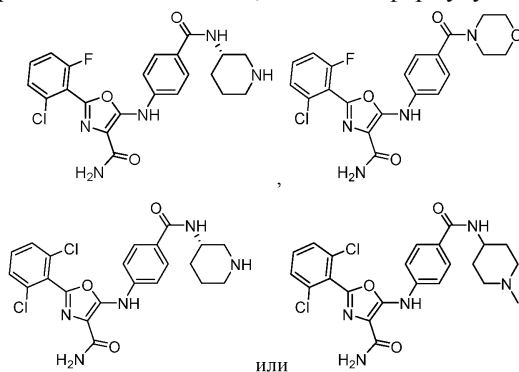
Ингибиторы Tyk2, используемые в раскрытых способах и композициях, включают соединения, которые блокируют действие тирозинкиназы 2, нерецепторной тирозинпротеинкиназы, кодируемой геном Tyk2.

Согласно второму варианту осуществления раскрытые ингибиторы Tyk2 включают без ограничения описанные в Xingrui He et al., Expert Opinion on Therapeutics Patents 2019, Vol. 29, No. 2, 137-149, содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Согласно третьему варианту осуществления раскрытые ингибиторы Tyk2 могут быть выбраны из соединений формулы

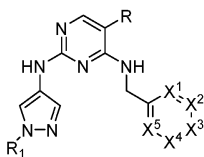


или их фармацевтически приемлемой соли, где переменные имеют значения, как описано в WO 2015/032423, содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте. Иллюстративные соединения, имеющие эту формулу, в качестве части третьего варианта осуществления включают без ограничения соединения, имеющие формулу

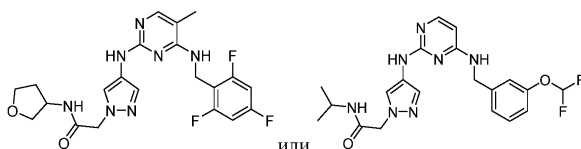


или их фармацевтически приемлемую соль. Другие ингибиторы Tyk2 в качестве части третьего варианта осуществления включают раскрытые в WO 2008/139161 и WO 2010/055304, полное содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Согласно четвертому варианту осуществления раскрытые ингибиторы Tyk2 могут быть выбраны из соединений формулы

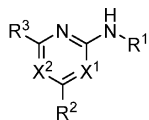


или их фармацевтически приемлемой соли, где переменные имеют значения, как описано в WO 2013/174895, содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте. Иллюстративные соединения, имеющие эту формулу, в качестве части четвертого варианта осуществления включают без ограничения соединения, имеющие формулу



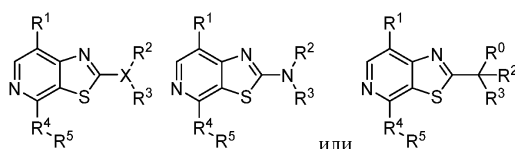
или их фармацевтически приемлемую соль. Другие ингибиторы Tyc2 включают раскрытые в WO 2012/062704, содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Согласно пятому варианту осуществления раскрытые ингибиторы Tyc2 могут быть выбраны из соединений формулы

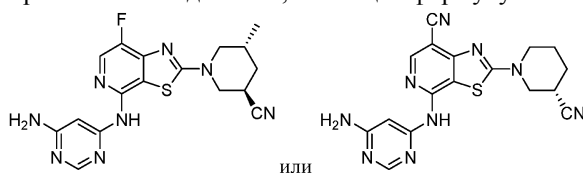


или их фармацевтически приемлемой соли, где переменные имеют значения, как описано в WO 2012/062704, содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Согласно шестому варианту осуществления раскрытые ингибиторы Tyc2 могут быть выбраны из соединений формулы

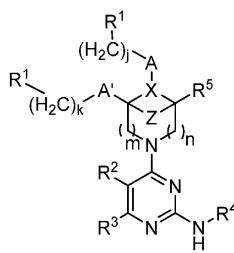


или их фармацевтически приемлемой соли, где переменные имеют значения, как описано в WO 2015/091584, содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте. Иллюстративные соединения, имеющие эту формулу, в качестве части шестого варианта осуществления включают без ограничения соединения, имеющие формулу

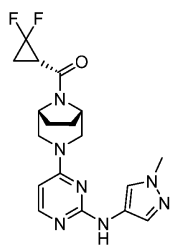


или их фармацевтически приемлемую соль.

Согласно седьмому варианту осуществления раскрытые ингибиторы Tyc2 могут быть выбраны из соединений формулы

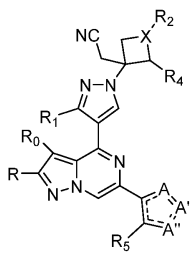


или их фармацевтически приемлемой соли, где переменные имеют значения, как описано в WO 2016/027195, содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте. Иллюстративные соединения, имеющие эту формулу, в качестве части седьмого варианта осуществления включают без ограничения соединения, имеющие формулу

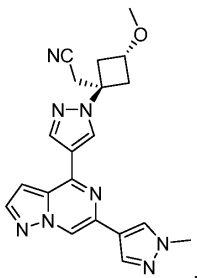


или их фармацевтически приемлемую соль.

Согласно восьмому варианту осуществления раскрытые ингибиторы Tyc2 могут быть выбраны из соединений формулы

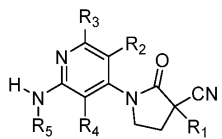


или их фармацевтически приемлемой соли, где переменные имеют значения, как описано в US 2017/0240552, содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте. Иллюстративные соединения, имеющие эту формулу, в качестве части восьмого варианта осуществления включают без ограничения соединения, имеющие формулу



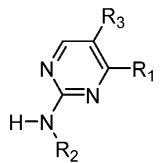
или их фармацевтически приемлемую соль.

Согласно девятому варианту осуществления раскрытые ингибиторы Tук2 могут быть выбраны из соединений формулы



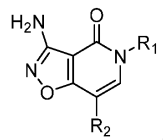
или их фармацевтически приемлемой соли, где переменные имеют значения, как описано в WO 2015/016206, содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Согласно десятому варианту осуществления раскрытые ингибиторы Tук2 могут быть выбраны из соединений формулы



или их фармацевтически приемлемой соли, где переменные имеют значения, как описано в WO 2013/146963, содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Согласно одиннадцатому варианту осуществления раскрытые ингибиторы Tук2 могут быть выбраны из соединений формулы

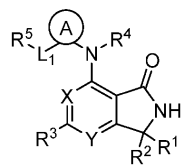


или их фармацевтически приемлемой соли, где переменные имеют значения, как описано в WO 2016/047678, содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Согласно двенадцатому варианту осуществления раскрытые ингибиторы Tук2 могут быть выбраны из описанных в US 2015/0299139, WO 2015/069310, US 9505748, WO 2018/0162889, US 2013/0178478 или WO 2015/123453, содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

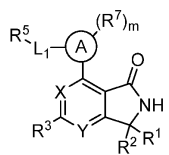
Согласно тринадцатому варианту осуществления раскрытые ингибиторы Tук2 могут быть выбраны из соединений формулы





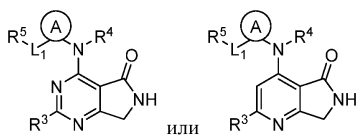
или их фармацевтически приемлемой соли, где переменные имеют значения, как описано в WO 2015/131080 или WO 2016/138352, содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Согласно четырнадцатому варианту осуществления раскрытые ингибиторы Tук2 могут быть выбраны из соединений формулы



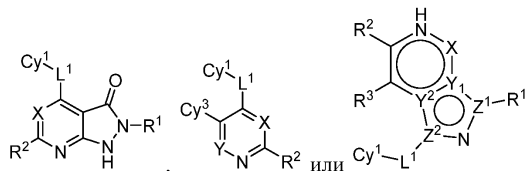
или их фармацевтически приемлемой соли, где переменные имеют значения, как описано в WO 2017/040757, содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Согласно пятнадцатому варианту осуществления раскрытые ингибиторы Tук2 могут быть выбраны из соединений формулы



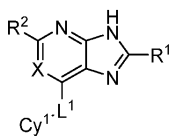
или их фармацевтически приемлемой соли, где переменные имеют значения, как описано в WO 2015/131080, WO 2016/138352 и WO 2017/040757, содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Согласно шестнадцатому варианту осуществления раскрытые ингибиторы Tук2 могут быть выбраны из соединений формулы



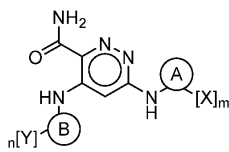
или их фармацевтически приемлемой соли, где переменные имеют значения, как описано в WO 2018/071794, содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Согласно семнадцатому варианту осуществления раскрытые ингибиторы Tук2 могут быть выбраны из соединений формулы



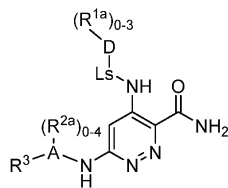
или их фармацевтически приемлемой соли, где переменные имеют значения, как описано в WO 2018/075937, содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Согласно восемнадцатому варианту осуществления раскрытые ингибиторы Tук2 могут быть выбраны из соединений формулы



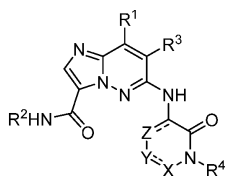
или их фармацевтически приемлемой соли, где переменные имеют значения, как описано в US 2013/0178478, содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Согласно девятнадцатому варианту осуществления раскрытые ингибиторы Tук2 могут быть выбраны из соединений формулы



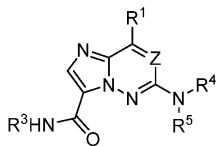
или их фармацевтически приемлемой соли, где переменные имеют значения, как описано в WO 2015/123453, содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Согласно двадцатому варианту осуществления раскрытые ингибиторы Tук2 могут быть выбраны из соединений формулы



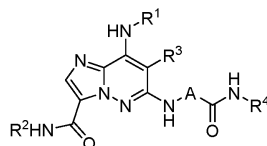
или их фармацевтически приемлемой соли, где переменные имеют значения, как описано в WO 2015/089143, содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Согласно двадцать первому варианту осуществления раскрытые ингибиторы Tук2 могут быть выбраны из соединений формулы



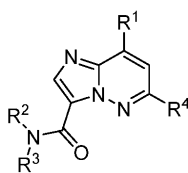
или их фармацевтически приемлемой соли, где переменные имеют значения, как описано в WO 2015/089143, содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Согласно двадцать второму варианту осуществления раскрытые ингибиторы Tук2 могут быть выбраны из соединений формулы



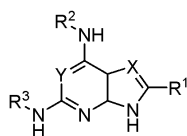
или их фармацевтически приемлемой соли, где переменные имеют значения, как описано в WO 2018/067432, содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Согласно двадцать третьему варианту осуществления раскрытые ингибиторы Tук2 могут быть выбраны из соединений формулы



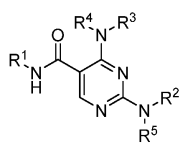
или их фармацевтически приемлемой соли, где переменные имеют значения, как описано в WO 2018/093968, содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Согласно двадцать четвертому варианту осуществления раскрытые ингибиторы Tук2 могут быть выбраны из соединений формулы



или их фармацевтически приемлемой соли, где переменные имеют значения, как описано в WO 2018/081488, содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Согласно двадцать пятому варианту осуществления раскрытые ингибиторы Tук2 могут быть выбраны из соединений формулы



или их фармацевтически приемлемой соли, где

$R^1$  представляет собой  $C_{1-3}$ алкил, необязательно замещенный 0-7 заместителями  $R^{1a}$ ,

$R^{1a}$  в каждом случае независимо представляет собой водород, дейтерий, F, Cl, Br,  $CF_3$  или CN,

$R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил или  $-(CH_2)_f$ -3-14-членный карбоцикл, причем каждая группа замещена 0-4 заместителями  $R^{2a}$ ,

$R^{2a}$  в каждом случае независимо представляет собой водород, =O, галоген,  $OCF_3$ , CN,  $NO_2$ ,  $-(CH_2)_fOR^b$ ,  $-(CH_2)_fSR^b$ ,  $-(CH_2)_fC(O)R^b$ ,  $-(CH_2)_fC(O)OR^b$ ,  $-(CH_2)_fOC(O)R^b$ ,  $(CH_2)_fNR^{11}R^{11}$ ,  $-(CH_2)_fC(O)NR^{11}R^{11}$ ,  $-(CH_2)_fNR^bC(O)R^c$ ,  $-(CH_2)_fNR^bC(O)OR^c$ ,  $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ ,  $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ ,  $-NR^bS(O)_pR^c$ ,  $-S(O)_pR^c$ ,  $C_{1-6}$ алкил, замещенный 0-3 заместителями  $R^a$ ,  $C_{1-6}$ галоалкил,  $C_{2-6}$ алкенил, замещенный 0-3 заместителями  $R^a$ ,  $C_{2-6}$ алкинил, замещенный 0-3 заместителями  $R^a$ ,  $-(CH_2)_f$ -3-14-членный карбоцикл, замещенный 0-1 заместителем  $R^a$ , или  $-(CH_2)_f$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий атомы углерода или 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и  $S(O)_p$ , замещенный 0-2 заместителями  $R^a$ ,

$R^3$  представляет собой  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{6-10}$ арил или 5-10-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, причем каждая группа замещена 0-4 заместителями  $R^{3a}$ ,

$R^{3a}$  в каждом случае независимо представляет собой водород, =O, галоген,  $OCF_3$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ , CN,  $NO_2$ ,  $-(CH_2)_fOR^b$ ,  $-(CH_2)_fSR^b$ ,  $-(CH_2)_fC(O)R^b$ ,  $-(CH_2)_fC(O)OR^b$ ,  $(CH_2)_fOC(O)R^b$ ,  $-(CH_2)_fNR^{11}R^{11}$ ,  $-(CH_2)_fC(O)NR^{11}R^{11}$ ,  $-(CH_2)_fNR^bC(O)R^c$ ,  $(CH_2)_fNR^bC(O)OR^c$ ,  $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ ,  $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ ,  $-NR^bS(O)_pR^c$ ,  $-S(O)_pR^c$ ,  $C_{1-6}$ алкил, замещенный 0-3 заместителями  $R^a$ ,  $C_{2-6}$ алкенил, замещенный 0-3 заместителями  $R^a$ ,  $C_{2-6}$ алкинил, замещенный 0-3 заместителями  $R^a$ ,  $C_{1-6}$ галоалкил,  $-(CH_2)_f$ -3-14-членный карбоцикл, замещенный 0-3 заместителями  $R^a$  или  $-(CH_2)_f$ -5-10-членный гетероцикл, содержащий атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и  $S(O)_p$ , замещенный 0-3 заместителями  $R^a$ ,

или два  $R^{3a}$  вместе с атомами, к которым они присоединены, объединены с образованием конденсированного кольца, где указанное кольцо выбрано из фенила и 5-7-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранные из N, S или O, причем указанное конденсированное кольцо дополнительно замещено заместителем  $R^{a1}$ ,

$R^4$  и  $R^5$  независимо представляют собой водород,  $C_{1-4}$ алкил, замещенный 0-1 заместителем  $R^f$ ,  $(CH_2)_f$ -фенил, замещенный 0-3 заместителями  $R^d$ , или  $-(CH_2)_f$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и  $S(O)_p$ ,

$R^{11}$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $C_{1-4}$ алкил, замещенный 0-3 заместителями  $R^f$ ,  $CF_3$ ,  $C_{3-10}$ циклоалкил, замещенный 0-1 заместителем  $R^f$ ,  $(CH_2)_f$ -фенил, замещенный 0-3 заместителями  $R^d$ , или  $-(CH_2)_f$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и  $S(O)_p$ , замещенный 0-3 заместителями  $R^d$ ,

$R^a$  и  $R^{a1}$  в каждом случае независимо представляют собой водород, F, Cl, Br,  $OCF_3$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ , CN,  $NO_2$ ,  $-(CH_2)_fOR^b$ ,  $-(CH_2)_fSR^b$ ,  $-(CH_2)_fC(O)R^b$ ,  $-(CH_2)_fC(O)OR^b$ ,  $-(CH_2)_fOC(O)R^b$ ,  $-(CH_2)_fNR^{11}R^{11}$ ,  $-(CH_2)_fC(O)NR^{11}R^{11}$ ,  $-(CH_2)_fNR^bC(O)R^c$ ,  $-(CH_2)_fNR^bC(O)OR^c$ ,  $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ ,  $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ ,  $-NR^bS(O)_pR^c$ ,  $-S(O)_pR^c$ ,  $-S(O)_2R^c$ ,  $C_{1-6}$ алкил, замещенный 0-3 заместителями  $R^f$ ,  $C_{1-6}$  галоалкил,  $C_{2-6}$  алкенил, замещенный 0-3 заместителями  $R^a$ ,  $C_{2-6}$ алкинил, замещенный 0-3 заместителями  $R^a$ ,  $-(CH_2)_f$ -3-14-членный карбоцикл или  $-(CH_2)_f$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и  $S(O)_p$ , замещенный 0-3 заместителями  $R^f$ ,

$R^b$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$  алкил, замещенный 0-3 заместителями  $R^d$ ,  $C_{1-6}$  галоалкил,  $C_{3-6}$  циклоалкил, замещенный 0-2 заместителями  $R^d$ , или  $-(CH_2)_f$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и  $S(O)_p$ , замещенный 0-3 заместителями  $R^f$ , или  $(CH_2)_f$ -фенил, замещенный 0-3 заместителями  $R^d$ ,

$R^c$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил, замещенный 0-3 заместителями  $R^f$ ,  $(CH_2)_f$ - $C_{3-6}$ циклоалкил, замещенный 0-3 заместителями  $R^f$ ,  $(CH_2)_f$ -фенил, замещенный 0-3 заместителями  $R^f$ , или

$R^d$  в каждом случае независимо представляет собой водород, F, Cl, Br,  $OCF_3$ ,  $CF_3$ , CN,  $NO_2$ ,  $-OR^c$ ,  $-(CH_2)_fC(O)R^c$ ,  $-NR^cR^c$ ,  $-NR^cC(O)OR^c$ ,  $C_{1-6}$ алкил или  $(CH_2)_f$ -фенил, замещенный 0-3 заместителями  $R^f$ ,

$R^e$  в каждом случае независимо выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{3-6}$  циклоалкила и  $(CH_2)_f$ -фенила, замещенного 0-3 заместителями  $R^f$ ,

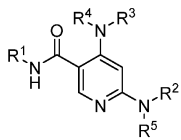
$R^f$  в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, CN,  $NH_2$ , OH,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $CF_3$ ,  $O(C_{1-6}$ алкил) или  $-(CH_2)_f$ -5-7-членный гетероарил, содержащий атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и  $S(O)_p$ ,

p представляет собой 0, 1 или 2 и

g представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4, где дополнительные определения и конкретные соединения можно найти, например, в US 2015/0299139, содержание которой включено в настоящий документ по-

средством ссылки во всей своей полноте.

Согласно двадцать шестому варианту осуществления раскрытые ингибиторы Тук2 могут быть выбраны из соединений формулы



или их фармацевтически приемлемой соли, где

$R^1$  представляет собой  $C_{1-3}$  алкил, необязательно замещенный 0-7 заместителями  $R^{1a}$ ,

$R^{1a}$  в каждом случае независимо представляет собой водород, дейтерий, F, Cl, Br,  $CF_3$  или CN,

$R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, замещенный 0-4 заместителями  $R^{2a}$ ,  $C_{3-6}$  циклоалкил, замещенный 0-4 заместителями  $R^{2a}$ ,  $C_{6-10}$  арил, замещенный 0-4 заместителями  $R^{2a}$ , 5-14-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, замещенный 0-4 заместителями  $R^{2a}$ ,  $NR^6R^6$  или  $OR^b$ ,

$R^{2a}$  в каждом случае независимо представляет собой водород, =O, галоген,  $OCF_3$ , CN,  $NO_2$ ,  $-(CH_2)_rOR^b$ ,  $-(CH_2)_rSR^b$ ,  $-(CH_2)_rC(O)R^b$ ,  $-(CH_2)_rC(O)OR^b$ ,  $-(CH_2)_rOC(O)R^b$ ,  $(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$ ,  $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$ ,  $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$ ,  $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$ ,  $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ ,  $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ ,  $-NR^b-S(O)_pR^c$ ,  $-S(O)_pR^c$ ,  $C_{1-6}$  алкил, замещенный 0-3 заместителями  $R^a$ ,  $C_{1-6}$  галоалкил,  $-(CH_2)_r$ -3-14-членный карбоцикл, замещенный 0-1 заместителем  $R^a$ , или  $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий атомы углерода или 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и  $S(O)_p$ , замещенный 0-2 заместителями  $R^a$ ,

или один  $R^{2a}$  и другой  $R^{2a}$  вместе с атомами, к которым они присоединены, объединены с образованием конденсированного 5-6-членного кольца, где указанное конденсированное кольцо замещено 0-2 заместителями  $R^a$ ,

$R^3$  представляет собой  $-(CH_2)_r$ -3-14-членный карбоцикл, замещенный 0-5 заместителями  $R^{3a}$ ,

$R^{3a}$  в каждом случае независимо представляет собой водород, =O, галоген,  $OCF_3$ , CN,  $NO_2$ ,  $-(CH_2)_rOR^b$ ,  $-(CH_2)_rSR^b$ ,  $-(CH_2)_rC(O)R^b$ ,  $-(CH_2)_rC(O)OR^b$ ,  $-(CH_2)_rOC(O)R^b$ ,  $(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$ ,  $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$ ,  $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$ ,  $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$ ,  $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ ,  $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ ,  $-NR^b-S(O)_pR^c$ ,  $-S(O)_pR^c$ ,  $C_{1-6}$  алкил, замещенный 0-3 заместителями  $R^a$ ,  $C_{1-6}$  галоалкил,  $-(CH_2)_r$ -3-14-членный карбоцикл, замещенный 0-3 заместителями  $R^a$ , или  $-(CH_2)_r$ -5-10-членный гетероцикл, содержащий атомы углерода или 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и  $S(O)_p$ , замещенный 0-3 заместителями  $R^a$ , или два  $R^{3a}$  вместе с атомами, к которым они присоединены, объединены с образованием конденсированного кольца, где указанное кольцо выбрано из фенила и 5-7-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранные из N, S или O, причем указанное конденсированное кольцо может быть дополнительно замещено заместителем  $R^a$ ,

$R^4$  и  $R^5$  независимо представляют собой водород,  $C_{1-4}$  алкил, замещенный 0-1 заместителем  $R^f$ ,  $(CH_2)_r$ -фенил, замещенный 0-3 заместителями  $R^d$ , или  $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий 5 атомов углерода и 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и  $S(O)_p$ ,

$R^6$  и  $R^{11}$  в каждом случае независимо представляют собой водород,  $C_{1-4}$  алкил, замещенный 0-3 заместителями  $R^f$ ,  $CF_3$ ,  $C_{3-10}$  циклоалкил, замещенный 0-1 заместителем  $R^f$ ,  $(CH)_r$ -фенил, замещенный 0-3 заместителями  $R^d$ , или  $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и  $S(O)_p$ , замещенный 0-3 заместителями  $R^d$ ,

$R^a$  в каждом случае представляет собой водород, F, Cl, Br,  $OCF_3$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ , CN,  $NO_2$ ,  $-(CH_2)_rOR^b$ ,  $-(CH_2)_rSR^b$ ,  $-(CH_2)_rC(O)R^b$ ,  $-(CH_2)_rC(O)OR^b$ ,  $-(CH_2)_rOC(O)R^b$ ,  $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$ ,  $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$ ,  $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$ ,  $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$ ,  $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ ,  $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ ,  $-NR^b-S(O)_pR^c$ ,  $-S(O)_pR^c$ ,  $-S(O)_pR^c$ ,  $C_{1-6}$  алкил, замещенный 0-3 заместителями  $R^f$ ,  $C_{1-6}$  галоалкил,  $-(CH_2)_r$ -3-14-членный карбоцикл или  $-(CH_2)_r$ -5-7 15-членный гетероцикл, содержащий атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и  $S(O)_p$ , замещенный 0-3 заместителями  $R^f$ ,

$R^b$  в каждом случае представляет собой водород,  $C_{1-6}$  алкил, замещенный 0-3 заместителями  $R^d$ ,  $C_{1-6}$  галоалкил,  $C_{3-6}$  циклоалкил, замещенный 0-2 заместителями  $R^d$ , или  $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и  $S(O)_p$ , замещенный 0-3 заместителями  $R^f$ , или  $(CH_2)_r$ -фенил, замещенный 0-3 заместителями  $R^d$ ,

$R^c$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, замещенный 0-3 заместителями  $R^f$ ,  $(CH_2)_r$ - $C_{3-6}$  циклоалкил, замещенный 0-3 заместителями  $R^f$ , или  $(CH_2)_r$ -фенил, замещенный 0-3 заместителями  $R^f$ ,

$R^d$  в каждом случае независимо представляет собой водород, F, Cl, Br,  $OCF_3$ ,  $CF_3$ , CN,  $NO_2$ ,  $OR^e$ ,  $-(CH_2)_rC(O)R^c$ ,  $NR^eR^e$ ,  $-NR^eC(O)OR^c$ ,  $C_{1-6}$  алкил или  $(CH_2)_r$ -фенил, замещенный 0-3 заместителями  $R^f$ ,

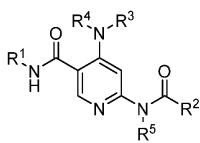
$R^e$  в каждом случае независимо выбран из водорода,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{3-6}$  циклоалкила и  $(CH_2)_r$ -фенила, замещенного 0-3 заместителями  $R^f$ ,

$R^f$  в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, CN,  $NH_2$ , OH,  $C_{3-6}$  циклоалкил,  $CF_3$ ,  $O(C_{1-6}$  алкил) или  $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероарил, содержащий атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и  $S(O)_p$ ,

r представляет собой 0, 1 или 2 и

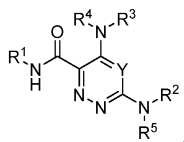
f представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4.

Согласно двадцать седьмому варианту осуществления раскрытые ингибиторы Тук2 могут быть выбраны из соединений формулы



или их фармацевтически приемлемой соли, где переменные имеют значения, как описано в WO 2015/069310, содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Согласно двадцать восьмому варианту осуществления раскрытые ингибиторы Тук2 могут быть выбраны из соединений формулы



или их фармацевтически приемлемой соли, где

Y представляет собой N или CR<sub>6</sub>,

R<sup>1</sup> представляет собой H, C<sub>1-3</sub> алкил или C<sub>3-6</sub> циклоалкил, причем каждый необязательно замещен 0-7 заместителями R<sup>1a</sup>,

R<sup>1a</sup> в каждом случае независимо представляет собой водород, дейтерий, F, Cl, Br или CN,

R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил, -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>-3-14-членный карбоцикл, замещенный 0-1 заместителем R<sup>2a</sup>, или 5-14-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, причем каждая группа замещена 0-4 заместителями R<sup>2a</sup> (для полной ясности, R<sup>2</sup> охватывает включение замещенных метальных групп, таких как -C(O)R<sup>2a</sup>),

R<sup>2a</sup> в каждом случае независимо представляет собой водород, =O, галоген, OCF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>SR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>C(O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>C(O)OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>OC(O)R<sup>b</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>NR<sup>b</sup>C(O)R<sup>c</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>NR<sup>b</sup>C(O)OR<sup>c</sup>, NR<sup>b</sup>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -NR<sup>b</sup>-S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, C<sub>1-6</sub>алкил, замещенный 0-3 заместителями R<sup>a</sup>, C<sub>1-6</sub>галоалкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, замещенный 0-3 заместителями R<sup>a</sup>, C<sub>2-6</sub>алкинил, замещенный 0-3 заместителями R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>-3-14-членный карбоцикл, замещенный 0-1 заместителем R<sup>a</sup>, или -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>-5-7-членный гетероцикл, содержащий атомы углерода или 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S(O)<sub>p</sub>, замещенный 0-2 заместителями R<sup>a</sup>,

R<sup>3</sup> представляет собой C<sub>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил или 5-10-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, причем каждая группа замещена 0-4 заместителями R<sup>3a</sup>,

R<sup>3a</sup> в каждом случае независимо представляет собой водород, =O, галоген, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>SR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>C(O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>C(O)OR<sup>b</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>OC(O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>NR<sup>b</sup>C(O)R<sup>c</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>NR<sup>b</sup>C(O)OR<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -NR<sup>b</sup>-S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, C<sub>1-6</sub>алкил, замещенный 0-3 заместителями R<sup>a</sup>, C<sub>2-6</sub> алкенил, замещенный 0-3 заместителями R<sup>a</sup>, C<sub>2-6</sub>алкинил, замещенный 0-3 заместителями R<sup>a</sup>, C<sub>1-6</sub> галоалкил, -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>-3-14-членный карбоцикл, замещенный 0-3 заместителями R<sup>a</sup>, или -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>-5-10-членный гетероцикл, содержащий атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S(O)<sub>p</sub>, замещенный 0-3 заместителями R<sup>a</sup>,

или два R<sup>3a</sup> вместе с атомами, к которым они присоединены, объединены с образованием конденсированного кольца, где указанное кольцо выбрано из фенила и гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S(O)<sub>p</sub>, причем каждое конденсированное кольцо замещено 0-3 заместителями R<sup>a1</sup>,

R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> независимо представляют собой водород, C<sub>1-4</sub>алкил, замещенный 0-1 заместителем R<sup>f</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>-фенил, замещенный 0-3 заместителями R<sup>d</sup>, или -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>-5-7-членный гетероцикл, содержащий атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S(O)<sub>p</sub>,

R<sup>6</sup> представляет собой водород, галоген, C<sub>1-4</sub>алкил, C<sub>1-4</sub>галоалкил, OC<sub>1-4</sub>галоалкил, OC<sub>1-4</sub>алкил, CN, NO<sub>2</sub> или OH,

R<sup>11</sup> в каждом случае независимо представляет собой водород, C<sub>1-4</sub>алкил, замещенный 0-3 заместителями R<sup>f</sup>, CF<sub>3</sub>, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, замещенный 0-1 заместителем R<sup>f</sup>, (CH)<sub>f</sub>-фенил, замещенный 0-3 заместителями R<sup>d</sup>, или -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>-5-7-членный гетероцикл, содержащий атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S(O)<sub>p</sub>, замещенный 0-3 заместителями R<sup>d</sup>,

R<sup>a</sup> и R<sup>a1</sup> в каждом случае независимо представляют собой водород, F, Cl, Br, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>SR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>C(O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>C(O)OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>OC(O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>NR<sup>b</sup>C(O)R<sup>c</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>NR<sup>b</sup>C(O)OR<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -NR<sup>b</sup>-S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>c</sub>, C<sub>1-6</sub> алкил, замещенный 0-3 заместителями R<sup>f</sup>, C<sub>1-6</sub> галоалкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, замещенный 0-3 заместителями R<sup>a</sup>, C<sub>2-6</sub>алкинил, замещенный 0-3 заместителями R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>-3-14-членный карбоцикл или -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>-5-7-членный гетероцикл, содержащий атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S(O)<sub>p</sub>, замещенный 0-3 заместителями R<sup>f</sup>,

$R^b$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил, замещенный 0-3 заместителями  $R^d$ ,  $C_{1-6}$  галоалкил,  $C_{3-6}$  циклоалкил, замещенный 0-2 заместителями  $R^d$ , или  $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S(O)<sub>p</sub>, замещенный 0-3 заместителями  $R^f$ , или  $(CH_2)_r$ -фенил, замещенный 0-3 заместителями  $R^d$ ,

$R^c$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил, замещенный 0-3 заместителями  $R^f$ ,  $(CH_2)_r$ - $C_{3-6}$ циклоалкил, замещенный 0-3 заместителями  $R^f$ , или  $(CH_2)_r$ -фенил, замещенный 0-3 заместителями  $R^f$ ,

$R^d$  в каждом случае независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, -OR<sup>c</sup>,  $-(CH_2)_rC(O)R^c$ , -NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>c</sup>,  $C_{1-6}$ алкил или  $(CH_2)_r$ -фенил, замещенный 0-3 заместителями  $R^f$ ,

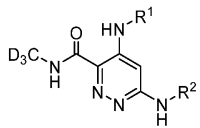
$R^e$  в каждом случае независимо выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{3-6}$ -циклоалкила и  $(CH_2)_r$ -фенила, замещенного 0-3 заместителями  $R^f$ ,

$R^f$  в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, CN, NH<sub>2</sub>, OH,  $C_{3-6}$  циклоалкил, CF<sub>3</sub>, O( $C_{1-6}$ алкил) или  $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S(O)<sub>p</sub>,

r представляет собой 0, 1 или 2 и

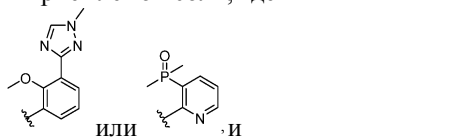
г представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4, где дополнительные определения и конкретные соединения являются такими, как описано в US 9505748 и WO 2018/0162889, содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Согласно двадцать девятому варианту осуществления раскрытые ингибиторы Tук2 могут быть выбраны из соединений формулы

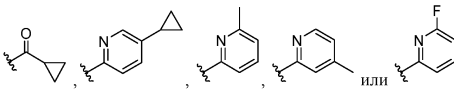


или их фармацевтически приемлемой соли, где

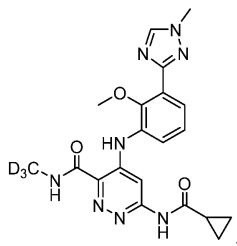
$R^1$  представляет собой



$R^2$  представляет собой



Согласно тридцатому варианту осуществления ингибитор Tук2, описанный в настоящем документе, представляет собой 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((2-метокси-3-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)-N-(метил-d3)пиридазин-3-карбоксамид (BMS-986165), имеющий следующую химическую структуру:



или его фармацевтически приемлемую соль.

Конкретная доза и режим лечения для раскрытого ингибитора Tук2, подлежащего применению в комбинации с апремиластом, будут зависеть от множества факторов, включая возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, питание, время введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств, решение лечащего врача и тяжесть конкретного заболевания, подлежащего лечению.

Согласно тридцать первому варианту осуществления эффективное количество раскрытого ингибитора Tук2 (например, согласно любому из от второго до тридцатого вариантов осуществления), подлежащего применению в комбинации с апремиластом, находится в интервале от 0,001 до 50 мг/кг массы тела/день. Например, в качестве части тридцать первого варианта осуществления эффективное количество раскрытого ингибитора Tук2 (например, согласно любому из от второго до тридцатого вариантов осуществления), подлежащего применению в комбинации с апремиластом, находится в интервале от приблизительно 0,1 мг/день до приблизительно 250 мг/день, например от приблизительно 0,2 мг/день до приблизительно 100 мг/день, приблизительно 0,5 мг/ день до приблизительно 50 мг/день и приблизительно 1,0 мг до приблизительно 24 мг/день.

Согласно тридцать второму варианту осуществления ингибитор Tук2, описанный в настоящем документе, представляет собой BMS-986165, или его фармацевтически приемлемую соль, и эффективное количество BMS-986165 или его фармацевтически приемлемой соли находится в интервале от приблизительно 0,1 мг/день до приблизительно 250 мг/день, от приблизительно 0,1 мг/день до приблизительно



Полиморфные формы апремиласта включены в раскрытые способы и композиции и включают, например, описанные в US 9018243, содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте. Согласно тридцать пятому варианту осуществления апремиласт в раскрытых способах и композициях представляет собой монокристаллическую форму, где дополнительные признаки для апремиласта, а также для ингибитора Tук2 и связанные признаки представляют собой признаки, описанные в настоящем документе, например, как раскрыто согласно любому из от первого до тридцать четвертого вариантов осуществления.

Согласно тридцать шестому варианту осуществления апремиласт в раскрытых способах и композициях представляет собой монокристаллическую форму В, характеризующуюся пиками порошковой рентгеновской дифракции при углах  $2\Theta$ , выбранными из  $10,1^\circ$ ,  $13,5^\circ$ ,  $20,7^\circ$  и  $26,9^\circ$ , где дополнительные признаки для апремиласта, а также для ингибитора Tук2 и связанные признаки представляют собой признаки, описанные в настоящем документе, например, как раскрыто согласно любому из от первого до тридцать четвертого вариантов осуществления. Альтернативно, в качестве части тридцать шестого варианта осуществления апремиласт в раскрытых способах и композициях представляет собой монокристаллическую форму В, характеризующуюся пиками порошковой рентгеновской дифракции при углах  $2\Theta$ , выбранными из  $10,1^\circ$ ,  $13,5^\circ$ ,  $15,7^\circ$ ,  $18,1^\circ$ ,  $20,7^\circ$ ,  $24,7^\circ$  и  $26,9^\circ$ , где дополнительные признаки для апремиласта, а также для ингибитора Tук2 и связанные признаки представляют собой признаки, описанные в настоящем документе, например, как раскрыто согласно любому из от первого до тридцать четвертого вариантов осуществления. Согласно другой альтернативе, в качестве части тридцать шестого варианта осуществления апремиласт в раскрытых способах и композициях представляет собой монокристаллическую форму В, характеризующуюся пиками порошковой рентгеновской дифракции при углах  $2\Theta$ , выбранными из  $10,1^\circ$ ,  $13,5^\circ$ ,  $15,7^\circ$ ,  $16,3^\circ$ ,  $18,1^\circ$ ,  $20,7^\circ$ ,  $22,5^\circ$ ,  $24,7^\circ$ ,  $26,2^\circ$ ,  $26,9^\circ$  и  $29,1^\circ$ , где дополнительные признаки для апремиласта, а также для ингибитора Tук2 и связанные признаки представляют собой признаки, описанные в настоящем документе, например, как раскрыто согласно любому из от первого до тридцать четвертого вариантов осуществления.

Согласно тридцать седьмому варианту осуществления апремиласт в раскрытых способах и композициях представляет собой на по меньшей мере 90% монокристаллическую форму В, где дополнительные признаки для апремиласта, а также для ингибитора Tук2 и связанные признаки представляют собой признаки, описанные в настоящем документе, например, как раскрыто согласно любому из от первого до тридцать шестого вариантов осуществления. Альтернативно, апремиласт в раскрытых способах и композициях представляет собой на по меньшей мере 95% монокристаллическую форму В, где дополнительные признаки для апремиласта, а также для ингибитора Tук2 и связанные признаки представляют собой признаки, описанные в настоящем документе, например, как раскрыто согласно любому из от первого до тридцать шестого вариантов осуществления. Согласно другой альтернативе, апремиласт в раскрытых способах и композициях представляет собой на по меньшей мере 99% монокристаллическую форму В, где дополнительные признаки для апремиласта, а также для ингибитора Tук2 и связанные признаки представляют собой признаки, описанные в настоящем документе, например, как раскрыто согласно любому из от первого до тридцать шестого вариантов осуществления.

Конкретная доза и режим лечения для апремиласта или его фармацевтически приемлемой соли, которые подлежат применению в комбинации с раскрытым ингибитором Tук2, будут зависеть от множества факторов, включая возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, питание, время введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств, решение лечащего врача и тяжесть конкретного заболевания, подлежащего лечению.

Например, согласно тридцать восьмому варианту осуществления эффективное количество апремиласта или его фармацевтически приемлемой соли находится в интервале от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 1000 мг в день, от приблизительно 1 мг до приблизительно 1000 мг в день, от приблизительно 5 мг до приблизительно 500 мг в день, от приблизительно 10 мг до приблизительно 200 мг в день, от приблизительно 10 мг до приблизительно 100 мг в день, от приблизительно 40 мг до приблизительно 100 мг в день, от приблизительно 20 мг до приблизительно 40 мг в день, от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 10 мг в день, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 5 мг в день, от приблизительно 1 мг до приблизительно 20 мг в день и приблизительно 1 мг до приблизительно 10 мг в день, от приблизительно 1 мг до приблизительно 100 мг в день, от приблизительно 1 мг до приблизительно 80 мг в день, от приблизительно 5 мг до приблизительно 70 мг в день, от приблизительно 10 мг до приблизительно 60 мг в день и от приблизительно 10 мг до приблизительно 40 мг в день, где дополнительные признаки для апремиласта, а также для ингибитора Tук2 и связанные признаки представляют собой описанные в настоящем документе, например, согласно любому из от первого до тридцать седьмого вариантов осуществления. Альтернативно, в качестве части тридцать восьмого варианта осуществления, эффективное количество апремиласта или его фармацевтически приемлемой соли находится в интервале от приблизительно 10 мг до приблизительно 60 мг в день, где дополнительные признаки для апремиласта, а также для ингибитора Tук2 и связанные признаки представляют собой описанные в настоящем документе, например, согласно любому из от первого до тридцать седьмого вариантов осуществления. Согласно





занные признаки представляют собой описанные в настоящем документе, например, согласно любому из от первого до тридцать седьмого вариантов осуществления.

Согласно тридцать девятому варианту осуществления апремиласт титруют до достижения дозы приблизительно 30 мг, вводимой два раза в день, с применением следующего режима титрования:

День 1: приблизительно 10 мг утром;

День 2: приблизительно 10 мг утром и приблизительно 10 мг вечером;

День 3: приблизительно 10 мг утром и приблизительно 20 мг вечером;

День 4: приблизительно 20 мг утром и приблизительно 20 мг вечером;

День 5: приблизительно 20 мг утром и приблизительно 30 мг вечером и

День 6 и далее: приблизительно 30 мг два раза в день, где дополнительные признаки для апремиласта, а также для ингибитора Tук2 и связанные признаки представляют собой описанные в настоящем документе, например, согласно любому из от первого до тридцать седьмого вариантов осуществления. Альтернативно, апремиласт титруют до достижения дозы от приблизительно 40 до приблизительно 100 мг/день, с применением следующего режима титрования:

День 1: приблизительно 10 мг утром;

День 2: приблизительно 10 мг утром и приблизительно 10 мг вечером;

День 3: приблизительно 10 мг утром и приблизительно 20 мг вечером;

День 4: приблизительно 20 мг утром и приблизительно 20 мг вечером;

День 5: приблизительно 20 мг утром и приблизительно 30 мг вечером и

День 6 и далее: от приблизительно 40 до приблизительно 100 мг/день, где дополнительные признаки для апремиласта, а также для ингибитора Tук2 и связанные признаки представляют собой описанные в настоящем документе, например, согласно любому из от первого до тридцать седьмого вариантов осуществления. Согласно другой альтернативе, апремиласт титруют до достижения дозы приблизительно 20 мг, вводимой два раза в день, с применением следующего режима титрования:

День 1: приблизительно 10 мг утром;

День 2: приблизительно 10 мг утром и приблизительно 10 мг вечером;

День 3: приблизительно 10 мг утром и приблизительно 20 мг вечером;

День 4: приблизительно 20 мг утром и приблизительно 20 мг вечером;

День 5: приблизительно 20 мг утром и приблизительно 30 мг вечером и

День 6 и далее: приблизительно 20 мг два раза в день, где дополнительные признаки для апремиласта, а также для ингибитора Tук2 и связанные признаки представляют собой описанные в настоящем документе, например, согласно любому из от первого до тридцать седьмого вариантов осуществления. Согласно еще одной альтернативе апремиласт титруют до достижения дозы от приблизительно 4 до приблизительно 10 мг/день, с применением следующего режима титрования:

День 1: приблизительно 1 мг утром;

День 2: приблизительно 1 мг утром и приблизительно 1 мг вечером;

День 3: приблизительно 1 мг утром и приблизительно 2 мг вечером;

День 4: приблизительно 2 мг утром и приблизительно 2 мг вечером;

День 5: приблизительно 2 мг утром и приблизительно 3 мг вечером и

День 6 и далее: от приблизительно 4 до приблизительно 10 мг/день, где дополнительные признаки для апремиласта, а также для ингибитора Tук2 и связанные признаки представляют собой описанные в настоящем документе, например, согласно любому из от первого до тридцать седьмого вариантов осуществления. Согласно еще одной альтернативе, апремиласт титруют до достижения дозы приблизительно 3 мг, вводимой два раза в день, с применением следующего режима титрования:

День 1: приблизительно 1 мг утром;

День 2: приблизительно 1 мг утром и приблизительно 1 мг вечером;

День 3: приблизительно 10 мг утром и приблизительно 2 мг вечером;

День 4: приблизительно 2 мг утром и приблизительно 2 мг вечером;

День 5: приблизительно 2 мг утром и приблизительно 3 мг вечером и

День 6 и далее: приблизительно 3 мг два раза в день, где дополнительные признаки для апремиласта, а также для ингибитора Tук2 и связанные признаки представляют собой описанные в настоящем документе, например, согласно любому из от первого до тридцать седьмого вариантов осуществления.

### 3. Композиции и введение

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим терапевтически эффективное количество апремиласта или его фармацевтически приемлемой соли и терапевтически эффективное количество ингибитора Tук2 (например, BMS-986165). Признаки раскрытых фармацевтических композиций включают признаки, описанные выше, например, как описано согласно любому из от первого до тридцать восьмого вариантов осуществления.

Кроме того, настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим терапевтически эффективное количество апремиласта или его фармацевтически приемлемой соли и терапевтически эффективное количество ингибитора Tук2 (например, BMS-986165), для применения для лечения заболевания или нарушения, отвечающего на ингибирование PDE4. Признаки раскрытых фар-

мацевтических композиций включают признаки, описанные выше, например, как описано согласно любому из от первого до тридцать восьмого вариантов осуществления.

Включены фармацевтические композиции и единичные дозированные лекарственные формы, содержащие апремиласт и ингибитор Tyc2 (например, BMS-986165) отдельно или вместе в фиксированной дозе для введения, как описано выше (например, как раскрыто согласно любому из от первого до тридцать восьмого вариантов осуществления). Единичные дозированные лекарственные формы согласно раскрытым способам и композициям являются подходящими для перорального введения, введения через слизистую оболочку (например, назального, сублингвального, вагинального, буккального или ректального), парентерального (например, подкожного, внутривенного, болюсной инъекции, внутримышечного или внутриаартериального) или трансдермального введения пациенту. Примеры лекарственных форм включают без ограничения таблетки, капсуловидные таблетки, капсулы, такие как мягкие эластичные желатиновые капсулы, облатки, пастилки, таблетки для рассасывания, дисперсии, суппозитории, мази, катаплазмы (припарки), пасты, порошки, повязки, кремы, пластыри, растворы, трансдермальные пластыри, аэрозоли (например, назальные спреи или ингаляторы), гели, жидкие лекарственные формы, подходящие для перорального введения или введения через слизистую оболочку пациенту, включая суспензии (например, водные или неводные жидкие суспензии, эмульсии типа масло-в-воде или жидкие эмульсии типа вода-в-масле), растворы и эликсиры, жидкие лекарственные формы, подходящие для парентерального введения пациенту, и стерильные твердые вещества (например, кристаллические или аморфные твердые вещества), которые могут быть восстановлены для получения подходящих жидких лекарственных форм для парентерального введения пациенту.

Состав, форма и тип лекарственных форм, как правило, будут варьироваться в зависимости от их применения. Например, лекарственная форма, применяемая при остром лечении воспаления или связанного нарушения, может содержать более большие количества одного или нескольких активных ингредиентов, чем те, которые содержит лекарственная форма, применяемая при хроническом лечении того же заболевания. Подобным образом, лекарственная форма для парентерального введения может содержать меньшие количества одного или нескольких активных ингредиентов, чем те, которые содержит лекарственная форма для перорального введения, применяемая для лечения того же заболевания или нарушения. Эти и другие пути, которыми конкретные лекарственные формы, охватываемые настоящим изобретением, будут отличаться друг от друга, очевидны специалистам в данной области техники (См., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing, EastonPa. (1990)).

Согласно тридцать девятому варианту осуществления апремиласт в раскрытых способах и композициях вводят парентерально, трансдермально, через слизистую оболочку, назально, буккально, сублингвально или перорально, где дополнительные признаки для апремиласта, а также для ингибитора Tyc2 и связанные признаки представляют собой признаки, описанные в настоящем документе, например, как раскрыто согласно любому из от первого до тридцать восьмого вариантов осуществления. Альтернативно, в качестве части тридцать девятого варианта осуществления апремиласт в раскрытых способах и композициях вводят перорально, где дополнительные признаки для апремиласта, а также для ингибитора Tyc2 и связанные признаки представляют собой признаки, описанные в настоящем документе, например, как раскрыто согласно любому из от первого до тридцать восьмого вариантов осуществления.

Согласно сороковому варианту осуществления апремиласт в раскрытых способах и композициях вводят перорально в форме таблетки или капсулы, где дополнительные признаки для апремиласта, а также для ингибитора Tyc2 и связанные признаки представляют собой признаки, описанные в настоящем документе, например, как раскрыто согласно любому из от первого до тридцать девятого вариантов осуществления.

Согласно сорок первому варианту осуществления апремиласт в раскрытых способах и композициях составлен в виде формы пролонгированного высвобождения, где дополнительные признаки для апремиласта, а также для ингибитора Tyc2 и связанные признаки представляют собой признаки, описанные в настоящем документе, например, как раскрыто согласно любому из от первого до тридцать девятого вариантов осуществления.

Согласно сорок второму варианту осуществления апремиласт в раскрытых способах и композициях составлен в виде формы немедленного высвобождения, где дополнительные признаки для апремиласта, а также для ингибитора Tyc2 и связанные признаки представляют собой признаки, описанные в настоящем документе, например, как раскрыто согласно любому из от первого до тридцать девятого вариантов осуществления.

Согласно сорок третьему варианту осуществления как апремиласт, так и ингибитор Tyc2 в раскрытых способах и композициях вводят в комбинации с фиксированной дозой в виде состава для введения один раз в день, где дополнительные признаки для апремиласта, а также для ингибитора Tyc2 и связанные признаки представляют собой признаки, описанные в настоящем документе, например, как раскрыто согласно любому из от первого до сорок второго вариантов осуществления.

4. Состояния, подлежащие лечению способами и композициями, раскрытыми в настоящем документе

Заболевания и нарушения, которые отвечают на ингибирование PDE4 с использованием способов и

композиций, раскрытых в настоящем документе, включают, например, вирусные, генетические, воспалительные, аллергические и аутоиммунные состояния.

Согласно одному аспекту заболевание или нарушение, отвечающее на ингибирование PDE4, выбрано из хронического обструктивного заболевания легких, астмы, хронического воспалительного заболевания легких, гипероксического повреждения альвеол, воспалительного заболевания кожи, псориаза, псориазического артрита, ревматоидного артрита, ревматоидного спондилита, остеоартрита, атопического дерматита, ревматоидного спондилита, депрессивного синдрома, остеоартрита, контактного дерматита, анкилозирующего спондилита, волчанки, волчаночного нефрита, кожной красной волчанки, системной красной волчанки, узловой лепрозной эритемы, синдрома Шегрена, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, болезни Бехчета и неспецифического язвенного колита.

Согласно одному аспекту заболевание или нарушение, отвечающее на ингибирование PDE4, выбрано из псориаза, псориазического артрита, контактного дерматита, системной красной волчанки, кожной красной волчанки и неспецифического язвенного колита.

Согласно одному аспекту заболеванием или нарушением, отвечающим на ингибирование PDE4, является псориаз. Согласно другому аспекту заболеванием или нарушением, отвечающим на ингибирование PDE4, является псориаз, и субъект, подлежащий лечению, является кандидатом на фототерапию или систематическое лечение.

Согласно одному аспекту заболеванием или нарушением, отвечающим на ингибирование PDE4, является бляшечный псориаз. Согласно другому аспекту заболеванием или нарушением, отвечающим на ингибирование PDE4, является бляшечный псориаз, и субъект, подлежащий лечению, является кандидатом на фототерапию или систематическое лечение.

Согласно одному аспекту заболеванием или нарушением, отвечающим на ингибирование PDE4, является бляшечный псориаз от умеренной до тяжелой степени. Согласно другому аспекту заболеванием или нарушением, отвечающим на ингибирование PDE4, является тяжелый бляшечный псориаз, и субъект, подлежащий лечению, является кандидатом на фототерапию или систематическое лечение.

Согласно одному аспекту заболеванием или нарушением, отвечающим на ингибирование PDE4, является псориазический артрит.

Согласно одному аспекту заболеванием или нарушением, отвечающим на ингибирование PDE4, является активный псориазический артрит.

Согласно одному аспекту заболеванием или нарушением, отвечающим на ингибирование PDE4, является заболевание сердца, такое как сердечная недостаточность с застойными явлениями, кардиомиопатия, отек легких, опосредованный эндотоксином септический шок, острый вирусный миокардит, отторжение аллотрансплантата и инфаркт миокарда.

Согласно одному аспекту заболеванием или нарушением, отвечающим на ингибирование PDE4, является ВИЧ, гепатит, синдром расстройств дыхания у взрослых, заболевание, связанное с резорбцией кости, кистозный фиброз, септический шок, сепсис, эндотоксический шок, гемодинамический шок, септический синдром, постишемическое реперфузионное повреждение, менингит, фиброзирующее заболевание, кахексия, отторжение трансплантата, остеопороз, рассеянный склероз и лучевое поражение.

Согласно одному аспекту заболеванием или нарушением, отвечающим на ингибирование PDE4, является рак головы, щитовидной железы, шеи, глаза, кожи, рта, горла, пищевода, груди, костей, крови, костного мозга, легкого, ободочной кишки, сигмовидной кишки, прямой кишки, желудка, предстательной железы, молочной железы, яичника, почки, печени, поджелудочной железы, головного мозга, кишечника, сердца, надпочечника, подкожной клетчатки, лимфатических узлов, сердца и их комбинации.

Согласно одному аспекту заболеванием или нарушением, отвечающим на ингибирование PDE4, является множественная миелома, злокачественная меланома, злокачественная глиома, острый лимфобластный лейкоз, острый лимфобластный В-клеточный лейкоз, острый лимфобластный Т-клеточный лейкоз, острая миелобластная лейкемия, острый промиелоцитарный лейкоз, острый монобластный лейкоз, острый эритролейкоз, острый мегакариобластный лейкоз, острый миеломоноцитарный лейкоз, острый нелимфоцитарный лейкоз, острый недифференцированный лейкоз, хроническая миелоцитарная лейкемия, хронический лимфоцитарный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз, множественная миелома и острый лимфобластный лейкоз, миелогенный лейкоз, лимфоцитарный лейкоз и миелоцитарный лейкоз.

Согласно одному аспекту заболеванием или нарушением, отвечающим на ингибирование PDE4, является солидная опухоль, такая как саркома, фибросаркома, миксосаркома, липосаркома, хондросаркома, остеосаркома, хордома, ангиосаркома, эндотелиосаркома, лимфангиосаркома, лимфангиоэндотелиосаркома, синовиома, мезотелиома, саркома Юинга, лейомиосаркома, рабдомиосаркома, карцинома толстой кишки, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, рак яичников, рак предстательной железы, плоскоклеточная карцинома, базальноклеточная карцинома, аденокарцинома, карцинома потовых желез, карцинома сальной железы, папиллярная карцинома, папиллярная аденокарцинома, цистаденокарцинома, медуллярный рак, бронхогенный рак, почечно-клеточный рак, гепатома, карцинома желчного протока, хориоидкарцинома, семинома, эмбриональный рак, опухоль Вильмса, рак шейки матки, опухоль яичка, карцинома легкого, мелкоклеточная карцинома легкого, карцинома мочевого пузыря, эпителиома, глиома, астроцитомы, медуллобластома, краниофарингиома, эпендимома, саркома Капоши, пинеалома,

гемангиобластома, нейрома слухового нерва, олигодендроглиома, менингиома, меланома, нейробластома и ретинобластома.

### Примеры

#### 1. Материалы

Таблица 1. Анализ цельной крови: материалы и реагенты для исследования.

Название материала	Поставщик	№ по каталогу/№ партии
пробирка Null TruCulture®	Myriad RBM	782-001086/11437EO
пробирка CD3/CD28 TruCulture®	Myriad RBM	782-001125/11761EQ
рекомбинантные белки IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-23	R&D Systems	201-LB/206-IL/1290-IL
набор Magprix Kit с цитокинами Th17	Millipore	HT17MG-14K-PX25
набор Abcam Simplestep IL-22 ELISA	Abcam	ab216170

Таблица 2. Анализ PBMC, стимулированных LPS: материалы и реагенты для исследования

Название материала	Поставщик	№ по каталогу
Пробирка для выделения PBMC SepMate®	Stemcell	85450
Ficoll-Paque PLUS	GE Healthcare	17-1440-03
Среда RPMI Medium 1640	Gibco	11875
Фетальная бычья сыворотка (FBS)	Gibco	10082-147
PBS	Gibco	10010-023
Клеточное сито 40 мкм	Falcon	352340
Буфер для лизиса RBC	eBioscience	00-4333-57
96-луночный планшет	Corning Costar	3610
96-луночный планшет для супернатантов	Corning Costar	3363
Липополисахариды (LPS)	Sigma	L4391
Набор Bio-Plex Pro™ Human Th17 Cytokine IL-23	Bio-Rad	171BA009M
Набор Bio-Plex Pro™ Human Inflammation Panel 1 IL-12 (p40)	Bio-Rad	171BL015M
Анализ Bio-Plex Pro™ Human Cytokine 27-plex Assay	Bio-Rad	M500KCAF0Y

Таблица 3. Тестируемые соединения для исследования

Соединение	№ партии	Компания
Апремиласт PDE4i	61983-04	Celgene Corporation
BMS-986165	доступно от Medkoo (555349) или MedChemExpress (HY-117287)	Celgene Corporation

#### 2. Общие способы

Цельную кровь получали с помощью программы доноров Celgene после информированного согласия и деидентификации донора. Все добровольцы были здоровы и не принимали никаких лекарственных средств в течение по меньшей мере 72 ч до забора крови. Кровь собирали в пробирки с гепарином натрия. Анализ начинали в течение 2 ч после забора крови.

Стимуляцию ex-vivo цельной крови здорового донора-человека проводили при двух различных условиях стимуляции. Условие Th0 представляло собой стимуляцию с применением пробирок TruCulture®, содержащих анти-CD3/анти-CD28.

Условие Th17 представляло собой стимуляцию с применением пробирок TruCulture®, содержащих анти-CD3/анти-CD28 плюс IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-23. Цельную кровь разделяли в конических пробирках объемом 15 мл и предварительно обрабатывали DMSO, апремиластом отдельно, BMS-986165 отдельно или BMS-986165 в комбинации с апремиластом. Конечные концентрации составляли 0,2% DMSO, 1 мкМ для апремиласта отдельно, 1 мкМ, 0,1 мкМ, 0,01 мкМ и 0,001 мкМ для BMS-986165 отдельно и в комбинации с 1 мкМ апремиластом. Крове хорошо перемешивали, а затем инкубировали в инкубаторе 37°C/5% CO<sub>2</sub> в течение 1 ч.

Пробирки TruCulture® с анти-CD3/анти-CD28 (конечные концентрации 200 и 330 нг/мл, соответственно) размораживали на рабочей поверхности стола в течение 30 мин, а затем помечали. Поршни сжимали, а затем отламывали. Пробирки TruCulture® помещали на штатив, стоящий прямо, так что сторона поршня в штативе направлена вниз, а крышка пробирки направлена вверх. Цельную кровь инкубировали с соединением, рекомбинантный человеческий IL-6, IL-1 $\beta$  и IL-23 добавляли во все пробирки Th17 при следующих концентрациях: 120 нг IL-6, 120 нг IL-1 $\beta$  и 150 нг IL-23. Один мл предварительно обработанной цельной крови помещали в каждую пробирку с помощью стерильных апиrogenных наконечников для пипеток. Колпачок заменяли, и содержимое пробирки перемешивали путем переворачивания 3 раза.

Пробирки немедленно помещали в термоблок при 37°C и инкубировали в течение 42 ч (конец со стороны крышки пробирки). Через 42 ч пробирки удаляли из термоблока, верхние части откручивали и 250 мкл супернатанта удаляли и переносили на три 96-луночных полипропиленовых планшета. Образцы немедленно замораживали при -80°C. Затем супернатанты размораживали при комнатной температуре и тестировали в чистом виде на продукцию цитокинов с помощью методики Luminex Multi-Plex MagPlex (Millipore) или IL-22 с помощью ELISA (Abcam). Соответственно следовали методикам производителя.

Выделение мононуклеарных клеток периферической крови (PBMC): цельную кровь получали с помощью программы доноров Celgene после информированного согласия и деидентификации донора. Все добровольцы были здоровы и не принимали никаких лекарственных средств в течение по меньшей мере 72 ч до забора крови. Кровь собирали в пробирки с гепарином натрия и использовали в течение 2 ч после забора крови для выделения PBMC. Перед выделением PBMC цельную кровь разводили при соотношении 1:1 раствором PBS, содержащим 2% FBS (2% FBS-PBS). 13 мл раствора Ficoll-Paque загружали в пробирку SepMate® и 25 мл разбавленной крови загружали сверху Ficoll-Paque. Центрифугировали при 1200 g в течение 15 мин с включением тормоза для разделения клеток, после чего выделенные PBMC переносили в новую пробирку. PBMC промывали с 2% FBS-PBS и центрифугировали при 800g в течение 10 минут. Пеллеты ресуспендировали в 2% FBS-PBS и отфильтровывали через клеточное сито 40 мкм с получением суспензии отдельных клеток. 3 мл буфера для лизиса RBC применяли для удаления эритроцитов в выделенной популяции. Выделенные PBMC промывали с 2% FBS-PBS и ресуспендировали в среде для роста RPMI, содержащей 10% FBS и антибиотики.

Для примеров 6-11 PBMC от 9 здоровых доноров выделяли и стимулировали посредством LPS ex-vivo для анализа цитокинов IL-23, IL-12p40, IL-12p70, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  и MCP-1. PBMC помещали на 96-луночный планшет при плотности 200000 клеток на лунку в 200 мкл среды для роста RPMI, содержащей 10% FBS, с последующей обработкой DMSO и соединениями. В каждую лунку добавляли одно и то же количество DMSO, которое составляет 0,3% об./об. в качестве конечной концентрации. Обработку сериями разведений соединения проводили согласно табл. 4, как показано ниже. Через 2 ч обработки соединением применяли LPS при конечной концентрации 100 нг/мл в качестве стимулятора. PBMC затем инкубировали в инкубаторе 37°C/5% CO<sub>2</sub> в течение 16 ч.

Таблица 4. Условия обработки соединением для анализов PBMC

Обработка	Стимуляция
DMSO	нет
DMSO	LPS 100 нг/мл
Одно соединение: Тук2i (BMS-986165): максимум 2 мкМ, 8 точек, серии 3-кратного разведения (Конечные концентрации составляли 2 мкМ, 0,66 мкМ, 0,22 мкМ, 0,07 мкМ, 0,02 мкМ, 0,008 мкМ, 0,002 мкМ, 0,0009 мкМ)	LPS 100 нг/мл
Одно соединение: Апремиласт (CC-10004): максимум 3 мкМ, 8 точек, серии 3-кратного разведения (Конечные концентрации составляли 3 мкМ, 1 мкМ, 0,33 мкМ, 0,11 мкМ, 0,037 мкМ, 0,012 мкМ, 0,004 мкМ, 0,001 мкМ)	LPS 100 нг/мл
Комбинация Тук2i и апремиласта: Тук2i (BMS-986165): максимум 2 мкМ, 8 точек, серии 3-кратного разведения Апремиласт CC-10004: фиксированная концентрация при 1 мкМ	LPS 100 нг/мл

Комбинация Tук2i и апремиласта: Tук2i (BMS-986165): максимум 2 мкМ, 8 точек, серии 3-кратного разведения Апремиласт СС-10004: фиксированная концентрация при 0,3 мкМ	LPS 100 нг/мл
Комбинация Tук2i и апремиласта: Tук2i (BMS-986165): максимум 2 мкМ, 8 точек, серии 3-кратного разведения Апремиласт СС-10004: фиксированная концентрация при 0,1 мкМ	LPS 100 нг/мл
Комбинация Tук2i и апремиласта: Tук2i (BMS-986165): максимум 2 мкМ, 8 точек, серии 3-кратного разведения Апремиласт СС-10004: фиксированная концентрация при 0,037 мкМ	LPS 100 нг/мл

Через 16 ч инкубации супернатанты собирали в новые 96-луночные полипропиленовые планшеты и центрифугировали при 4000 оборотах в минуту в течение 10 мин с освобождением от клеточного дебриса. Продукцию цитокинов измеряли посредством Luminex Bio-Plex Multiplex Immunoassay (Bio-Rad) согласно методикам производителя. Для того, чтобы гарантировать, что уровень супернатанта находится в пределах диапазона стандартного цитокина для анализа, образцы разбавляли в 5 раз для анализов IL-12p40 и 27-p1ex и использовали в чистом виде для анализа IL-23.

### 3. Анализ данных

Обработку данных для анализа цитокинов выполняли с использованием Milliplex Analyst (Millipore), а исходные данные экспортировали в шаблон формата Excel для анализа цитокинов. Данные из шаблона наносили на график с использованием GraphPad Prism 7.0 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA) и представляли как пг/мл или % от контроля. Статистический анализ также проводили с использованием однофакторного дисперсионного анализа и апостериорного критерия Даннетта.

Обработку данных для анализов PBMС выполняли с использованием программы Bio-plex, а исходные данные экспортировали в шаблон формата Excel для анализа цитокинов. Данные из шаблона наносили на график с использованием GraphPad Prism 7.0 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA) и представляли как % от DMSO контроля. Статистический анализ проводили с использованием однофакторного дисперсионного анализа и критерия множественных сравнений Тьюки.

Для того, чтобы оценить комбинаторный эффект апремиласта и BMS-986165, данные двух независимых обработок анализировали путем сравнения комбинаторного ответа с теоретическим аддитивным ответом двух агентов. Ожидаемый аддитивный эффект двух агентов (А и В) вычисляли с использованием метода долевого продукта:  $(f_u)_{A,B} = (f_u)_A \times (f_u)_B$ , где  $f_u$  = доля, на которую обработка не оказала воздействие. Синергизм комбинации определяется, когда наблюдаемая доля, на которую не оказано воздействие в комбинации, составляет менее  $(f_u)_{A,B}$ , тогда как аддитивный эффект определяется, когда наблюдаемая доля, на которую не оказано воздействие в комбинации, равна  $(f_u)_{A,B}$ . Частично аддитивный эффект определяется, когда наблюдаемая доля, на которую не оказано воздействие в комбинации, составляет более  $(f_u)_{A,B}$ .

Пример 1. Продукция цитокина интерлейкина 17А по действием апремиласта и BMS-986165 в цельной крови, стимулированной анти-CD3/анти-CD28 (Th0) или анти-CD3/анти-CD28, IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-23 (Th17)

Цельную кровь от 4 здоровых доноров анализировали на продукцию цитокинов IL-17A, IL-17F, IL-22, TNF- $\alpha$  и GM-CSF при обоих условиях Th0 и Th17. Кровь предварительно обрабатывали апремиластом и ингибитором Tук2 BMS-986165, как по отдельности, так и в комбинации, с применением системы пробирок TruCulture®. Результаты для IL-17A, представленные на фиг. 1, показывают % от контроля IL-17A, и все данные нормализованы относительно DMSO контроля Th17. Апремиласт ингибировал 28% экспрессии цитокина IL-17A в условиях Th0 и не оказал эффекта в условиях Th17. BMS-986165 оказывал подобный эффект при обоих условиях стимуляции и ингибировал 10-25% экспрессии IL-17A при 0,001-1 мкМ. При комбинации апремиласта с BMS-986165 в условиях Th0 наблюдали синергизм при 1 мкМ BMS-986165 с 65% снижением IL-17A. При условиях Th17 наблюдали синергизм при комбинации 1 мкМ апремиласта и 0,01 мкМ, 0,1 мкМ и 1 мкМ BMS-986165 с ингибированием 24%, 44% и 85% IL-17A, соответственно. На фиг. 2 показаны уровни IL-17A в пикограммах на миллилитр. Уровни IL-17A увеличились при условиях стимуляции Th17 на 387% по сравнению со стимуляцией Th0. При условиях Th0 апремиласт снизил уровни IL-17A от 138 пг/мл до 93 пг/мл. BMS-986165 при 1 мкМ снизил уровни IL-17A до 97 пг/мл. Комбинация апремиласта с 1 мкМ BMS-986165 далее снизила уровни IL-17A до 24 пг/мл при стимуляции Th0. При условия Th17 измеренный контроль стимуляции составлял 532 пг/мл, и апремиласт не ингибировал уровни IL-17A. BMS-986165 снижал уровни IL-17A до 519 пг/мл при 0,01 мкМ, до 428 пг/мл при 0,1 мкМ и до 383 пг/мл при 1 мкМ. Комбинация 1 мкМ апремиласта с BMS-986165 снижала уровни IL-17A до 379 пг/мл при 0,01 мкМ, до 328 пг/мл при 0,1 мкМ и до 68 пг/мл при 1 мкМ

BMS-986165.

Пример 2. Продукция цитокина интерлейкина 17F под действием апремиласта и BMS-986165 в цельной крови, стимулированной анти-CD3/анти-CD28 (Th0) или анти-CD3/анти-CD28, IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-23 (Th17)

Данные по экспрессии цитокина IL-17F представлены на фиг. 3 и 4. Апремиласт ингибировал 69% продукции IL-17F при условиях Th0 и 49% при условиях Th17. BMS-986165 оказывал подобный эффект на IL-17F как при стимуляции Th0, так и при стимуляции Th17. Наблюдали ингибирование 31% при самой низкой концентрации 0,001 мкМ и зависимый от дозы ответ с ингибированием 34% при 0,01 мкМ, ингибированием 70% при 0,1 мкМ и ингибированием 95% экспрессии IL-17F при 1 мкМ (результаты для Th17). Комбинация 1 мкМ апремиласта с BMS-986165 при условиях Th0 была частично аддитивной с диапазоном ингибирования от 60% при 0,001 до 95% при 1 мкМ. При условиях Th17 более низкие концентрации BMS-986165 в комбинации с апремиластом показали синергизм. Апремиласт в комбинации с BMS-986165 при 0,001 мкМ ингибировал 68% продукции IL-17F, 0,01 мкМ ингибировал 70%, 0,1 мкМ ингибировал 94% и 1 мкМ ингибировал 99% продукции IL-17F при условиях стимуляции Th17. Уровни IL-17F при контроле стимуляции Th0 составляли 1085 пг/мл и увеличивались до 6524 пг/мл при стимуляции Th17. Апремиласт снижал IL-17F до 368 пг/мл при стимуляции Th0 и до 3643 пг/мл при стимуляции Th17. BMS-986165 значительно снижал IL-17F при 0,1 и 1 мкМ при обоих условиях стимуляции. Наблюдали значительное ингибирование IL-17F при всех концентрациях BMS-986165 в комбинации с апремиластом и при обоих условиях стимуляции.

Пример 3. Продукция цитокина интерлейкина 22 под действием апремиласта и BMS-986165 в цельной крови, стимулированной анти-CD3/анти-CD28 (Th0) или анти-CD3/анти-CD28, IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-23 (Th17)

Данные по экспрессии цитокина IL-22 представлены на фиг. 5 и 6. Апремиласт ингибировал 85% экспрессии цитокина IL-22 при условиях Th0 и 41% при условиях Th17. При условии стимуляции Th0 BMS-986165 ингибировал 16% IL-22 при 0,01 мкМ, 86% при 0,1 мкМ и 91% при 1 мкМ. При условии стимуляции Th17 BMS-986165 не оказывал эффект на экспрессию цитокина IL-22 при 0,001 мкМ, но ингибировал 17% при 0,01 мкМ, 60% при 0,1 мкМ и 70% при 1 мкМ. При условиях Th0 комбинация оказывала эффекты, подобные апремиласту отдельно с ингибированием ~90% при всех концентрациях BMS-986165. Комбинация при условиях Th17 была синергетической при 0,01 мкМ с ингибированием 60% и при 0,1 мкМ с ингибированием 90% экспрессии цитокина IL-22. Контроль стимуляции Th0 составлял 1085 пг/мл IL-22, и контроль Th17 составлял 6524 пг/мл. Апремиласт значительно снижал уровни IL-22 до 368 пг/мл при условиях Th0 и до 3643 пг/мл при условиях Th17. BMS-986165 значительно снижал экспрессию цитокина IL-22 при обоих условиях стимуляции при 0,1 и 1 мкМ. Наблюдали значительное ингибирование IL-22 при всех концентрациях BMS-986165 при комбинации с апремиластом и при обоих условиях стимуляции.

Пример 4. Продукция цитокина TNF- $\alpha$  под действием апремиласта и BMS-986165 в цельной крови, стимулированной анти-CD3/анти-CD28 (Th0) или анти-CD3/анти-CD28, IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-23 (Th17)

Данные по экспрессии цитокина TNF- $\alpha$  приведены на фиг. 7 и 8.

Апремиласт ингибировал 90% уровней TNF- $\alpha$  при условиях Th0 и 94% при условиях Th17. При стимуляции Th0 BMS-986165 повышал экспрессию TNF- $\alpha$  на 21% при 0,001 мкМ, на 43% при 0,01 мкМ и на 61% при 0,1 мкМ. При самой высокой концентрации 1 мкМ BMS-986165 ингибировал 66% экспрессии цитокина TNF- $\alpha$ . Наблюдали подобное увеличение продукции TNF- $\alpha$  под действием BMS-986165 при условиях Th17 с увеличением 19% при 0,01 мкМ и увеличением 77% при 0,1 мкМ. Также наблюдали ингибирование TNF- $\alpha$  (68%) под действием 1 мкМ BMS-986165 при условиях стимуляции Th17. Комбинация 1 мкМ апремиласта с BMS-986165 снижала уровни TNF- $\alpha$  на 80-95% (Th0) и 93-96% (Th17), эффект, подобный агенту апремиласту отдельно. Оба условия стимуляции оказывали подобные эффекты на уровни TNF- $\alpha$  с контролем стимуляции Th0 1380 пг/мл и контролем стимуляции Th17 1436 пг/мл. Апремиласт значительно ингибировал TNF- $\alpha$  при уровнях снижения до 148 пг/мл при условиях Th0 и до 91 пг/мл при условиях Th17. Увеличение уровней TNF- $\alpha$  посредством BMS-986165 было значительным при условиях Th17 при 0,1 мкМ. Ингибирование уровней TNF- $\alpha$  с 1 мкМ BMS-986165 было значительным при обоих условиях стимуляции. Комбинация апремиласта с BMS-986165 значительно ингибировала уровни TNF- $\alpha$  при всех концентрациях и при обоих условиях стимуляции.

Пример 5. Продукция цитокина гранулоцитарно-моноцитарного колониестимулирующего фактора под действием апремиласта и BMS-986165 в цельной крови, стимулированной анти-CD3/анти-CD28 (Th0) или анти-CD3/анти-CD28, IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-23 (Th17)

Результаты экспрессии цитокина гранулоцитарно-моноцитарного колониестимулирующего фактора (GM-CSF) представлены на фиг. 9 и 10. Экспрессия цитокина GM-CSF снижалась на 80% под действием апремиласта в условиях Th0 и на 66% при условиях Th17. BMS-986165 повышал экспрессию цитокина GM-CSF при обоих условиях. BMS-986165 повышал GM-CSF на 19% при 0,001 мкМ, на 36% при 0,01 мкМ, на 110% при 0,1 мкМ и на 31% при 1 мкМ при условиях Th0. При добавлении апремиласта (0,1 мкМ) к BMS-986165 наблюдали ингибирование 60-80% экспрессии цитокина GM-CSF. При стимуляции



Th17 BMS-986165 повышал GM-CSF на 41% при 0,01 мкМ, на 139% при 0,1 мкМ и на 104% при 1 мкМ. При добавлении апремиласта наблюдали ингибирование 40-73% экспрессии цитокина GM-CSF. В общем пг/мл GM-CSF при контролях стимуляции Th0 и Th17 составляли 409 и 637 соответственно. Апремиласт значительно ингибировал GM-CSF при обоих условиях стимуляции. Повышение GM-CSF под действием BMS-986165 было значительным при 0,1 мкМ (при обоих Th0 и Th17) и 1 мкМ (Th17). Комбинация апремиласта и BMS-986165 значительно снижала уровни цитокинов GM-CSF при всех концентрациях и при обоих условиях стимуляции.

Пример 6. Продукция IL-23 в PBMC, стимулированных LPS, при обработке апремиластом и Tук2i (BMS-986165)

PBMC от 9 здоровых доноров анализировали на продукцию цитокина в условии стимуляции с LPS (фиг. 11-фиг. 17). Результаты на фиг. 11 и 12 показывают уровень IL-23. Фиг. 11 показывает, что апремиласт снижал продукцию IL-23 в PBMC, стимулированных LPS. Уровень IL-23 в PBMC, стимулированных LPS, обработанных DMSO, был установлен как 100% (контроль), уровни цитокина показаны как нормализованное значение в % по сравнению с контролем. В отличие от снижения уровня IL-23 под действием апремиласта, фиг. 12 показывает, что BMS-986165 индуцировал уровень IL-23 в PBMC, стимулированных LPS. В диапазоне 0,2-2 мкМ BMS-986165 индуцировал 20-кратное увеличение IL-23 по сравнению с группой DMSO. Комбинация апремиласта с BMS-986165 была способна снижать индукцию IL-23 под действием BMS-986165. При повышенном уровне апремиласта, наблюдали значительное снижение уровня IL-23. Статистический анализ с применением ANOVA и множественных сравнений Тьюки проводили для сравнения каждой обработки с BMS-986165 отдельно. Наблюдали значительное снижение IL-23 при комбинации BMS-986165 с низким уровнем апремиласта, который находился при концентрации 0,037 мкМ (\*\*\*\*  $p < 0,001$ ). При комбинации с 1 мкМ апремиластом индукция IL-23 была на 90% ингибирована и почти достигала уровня, подобного уровню при применении апремиласта отдельно. Таким образом, кривая обработки комбинацией с 1 мкМ апремиластом не имела значительных отличий от обработки апремиластом отдельно.

Пример 7. Продукция IL-12p40 в PBMC, стимулированных LPS, при обработке апремиластом и Tук2i (BMS-986165)

Результаты на фиг. 13 показывают нормализованный уровень IL-12p40 по сравнению с группой PBMC, стимулированных LPS, обработанных DMSO. Апремиласт снижал IL-12p40 зависимым от дозы образом, тогда как BMS-986165 увеличивал его. Комбинация BMS-986165 с апремиластом значительно снижала индукцию IL-12p40 под действием BMS-986165. При 1 мкМ апремиласте повышенный IL-12p40, индуцированный BMS-986165, был на 85% ингибирован, и был достигнут уровень, почти подобный апремиласту отдельно. Статистический анализ с применением ANOVA и множественных сравнений Тьюки проводили для сравнения каждой обработки с BMS-986165 отдельно. \*\*\*\*  $p < 0,001$ .

Пример 8. Продукция IL-12p70 в PBMC, стимулированных LPS, при обработке апремиластом и Tук2i (BMS-986165)

Результаты на фиг. 14 показывают нормализованный уровень IL-12p70 по сравнению с группой PBMC, стимулированных LPS, обработанных DMSO. Апремиласт снижал IL-12p70 зависимым от дозы образом, тогда как BMS-986165 увеличивал его. Комбинация BMS-986165 с апремиластом значительно снижала индукцию IL-12p70 под действием BMS-986165. При обработке комбинацией как 0,3 мкМ, так и 1 мкМ значительно снижали уровень IL-12p70, индуцированный BMS-986165, и не имела значительных отличий по сравнению с апремиластом отдельно. Статистический анализ с применением ANOVA и множественных сравнений Тьюки проводили для сравнения каждой обработки с BMS-986165 отдельно. \*\*\*\*  $p < 0,001$

Пример 9. Продукция TNF- $\alpha$  в PBMC, стимулированных LPS, при обработке апремиластом и Tук2i (BMS-986165)

Результаты на фиг. 15 показывают нормализованный уровень TNF- $\alpha$  по сравнению с группой PBMC, стимулированных LPS, обработанных DMSO. Апремиласт снижал уровень TNF- $\alpha$  зависимым от дозы образом, однако, BMS-986165 индуцировал 1,2-1,5-кратное увеличение TNF- $\alpha$ . Комбинация BMS-986165 и апремиласта значительно снижала уровень TNF- $\alpha$ . Статистический анализ с применением ANOVA и множественных сравнений Тьюки проводили для сравнения каждой обработки с BMS-986165 отдельно. \*\*\*\*  $p < 0,001$

Пример 10. Продукция IFN- $\gamma$  в PBMC, стимулированных LPS, при обработке апремиластом и Tук2i (BMS-986165)

Результаты на фиг. 16 показывают нормализованный уровень IFN- $\gamma$  по сравнению с группой PBMC, стимулированных LPS, обработанных DMSO. Как апремиласт отдельно, так и BMS-986165 отдельно снижали IFN- $\gamma$  зависимым от дозы образом. Комбинация BMS-986165 и апремиласта показала синергетический эффект при снижении уровня IFN- $\gamma$ , где наблюдалось значительное снижение уровня IFN- $\gamma$  по сравнению с обработкой отдельным соединением. Статистический анализ с применением ANOVA и множественных сравнений Тьюки проводили для сравнения каждой обработки с BMS-986165 отдельно. \*\*\*\*  $p < 0,001$ .

Пример 11. Продукция MCP-1 в PBMC, стимулированных LPS, при обработке апремиластом и Tук2i (BMS-986165)

Результаты на фиг. 17 показывают нормализованный уровень MCP-1 по сравнению с группой PBMC, стимулированных LPS, обработанных DMSO. Как апремиласт отдельно, так и BMS-986165 отдельно снижали MCP-1 зависимым от дозы образом. Комбинация BMS-986165 и апремиласта показала синергетический эффект при снижении уровня MCP-1. Статистический анализ с применением ANOVA и множественных сравнений Тьюки проводили для сравнения каждой обработки с BMS-986165 отдельно. \*\*\*\* p<0,001.

#### Обобщение данных

В табл. 5 ниже приведено обобщение эффектов апремиласта и BMS-986165 в отношении цитокинов для стимулированной цельной крови в ходе анализа TruCulture® Ex-Vivo. Синергетические эффекты показаны жирным шрифтом, а комплементарные эффекты подчеркнуты.

Цельную кровь от четырех здоровых доноров тестировали в ходе анализа Tru-culture при условиях Th0 (анти-CD3/анти-CD28) или Th17 (анти-CD3/анти-CD28 + IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-23) в течение 48 ч с ингибитором Tук2 BMS-986165 +/-апремиласт. BMS-986165 ингибировал экспрессию цитокинов IL-17A, IL-17F и IL-22 при условиях Th0 и Th17. В случае комбинации с апремиластом эти цитокины далее снижались при наблюдении синергетического эффекта на IL-17A, IL-17F и IL-22 при условиях Th17. BMS-986165 увеличивал продукцию TNF- $\alpha$  и GM-CSF, тогда как апремиласт ингибировал продукцию этих цитокинов. При комбинации BMS-986165 с апремиластом наблюдали комплементарный эффект на экспрессию цитокинов TNF- $\alpha$  и GM-CSF, причем апремиласт корректировал дефект BMS-986165. Эти совместные эффекты обеспечивают средства лечения заболеваний или нарушений, отвечающих на ингибирование PDE4, как например, для лечения воспалительных заболеваний (например, псориаз, псориатический артрит и неспецифический язвенный колит).

Таблица 5

Сти- му- ля- ция	Обработка	IL-17F	IL-17A	IL-22	TNF- $\alpha$	IL-23	GM- CSF	IFN- $\gamma$	IL-10
		% от конт- роля	% от конт- роля	% от конт- роля	% от конт- роля	% от конт- роля	% от конт- роля	% от конт- роля	% от конт- роля
Th0	1 мкМ апремиласт	31,8	71,6	14,8	10,7	82,1	20,3	9,3	41,6
	0,01 мкМ BMS-9896165	68,5	83,5	84,1	143,1	101,8	136,3	100,2	101,5
	0,1 мкМ BMS-9896165	28,3	73,0	13,4	160,7	89,9	210,5	80,9	33,8
	0,01 мкМ BMS-9896165 + апремиласт	33,8	84,0	11,2	<u>13,5</u>	79,3	<u>27,4</u>	12,2	42,0
	0,1 мкМ BMS-9896165 + апремиласт	21,0	90,0	9,3	<u>21,9</u>	77,0	<u>41,6</u>	12,9	34,8
Th17	1 мкМ апремиласт	59,7	102,4	57,5	5,8	94,3	33,8	18,7	32,6
	0,01 мкМ BMS-9896165	73,6	97,7	83,3	118,5	93,8	141,1	114,2	78,4
	0,1 мкМ BMS-9896165	30,0	79,2	39,8	177,4	96,3	239,3	74,7	46,6
	0,01 мкМ BMS-9896165 + апремиласт	<b>34,1</b>	<b>76,1</b>	<b>39,5</b>	<u>6,7</u>	92,7	<u>37,8</u>	16,8	29,9
	0,1 мкМ BMS-9896165 + апремиласт	<b>11,5</b>	<b>66,1</b>	<b>9,2</b>	<u>8,2</u>	<b>84,2</b>	<u>60,8</u>	8,4	45,4

Сти- му- ля- ция	Обработка	CCL20	IL-13	IL-1β	IL-2	IL-21	IL-4	IL-5	IL-6
		% от конт- роля	% от конт- роля	% от конт- роля	% от конт- роля	% от конт- роля	% от конт- роля	% от конт- роля	% от конт- роля
Th0	1 мкМ апремиласт	59,5	15,3	16,4	17,9	62,9	30,3	6,2	52,8
	0,01 мкМ BMS-9896165	82,7	146,9	113,5	120,1	107,6	122,8	153,1	149,3
	0,1 мкМ BMS-9896165	106,4	205,9	113,2	187,4	94,5	114,7	178,6	124,0
	0,01 мкМ BMS-9896165 + апремиласт	73,1	<u>25,0</u>	30,4	<u>18,2</u>	<u>62,9</u>	<u>33,1</u>	<u>9,1</u>	112,6
	0,1 мкМ BMS-9896165 + апремиласт	97,0	<u>45,1</u>	41,6	<u>22,9</u>	68,9	<u>37,6</u>	<u>16,6</u>	210,0
Th17	1 мкМ апремиласт	220,3	22,1	98	14,4	76,2	36,7	4,8	95,3
	0,01 мкМ BMS-9896165	121,7	158,1	94,2	128,5	91,5	126,5	144,3	96,8
	0,1 мкМ BMS-9896165	157,8	287,5	89,0	250,3	86,3	161,9	249,9	112,7
	0,01 мкМ BMS-9896165 + апремиласт	270,3	<u>26,1</u>	88,7	<u>15,9</u>	72,8	<u>27,4</u>	<u>6,4</u>	108,9
	0,1 мкМ BMS-9896165 + апремиласт	340,1	<u>46,2</u>	82,8	<u>21,9</u>	54,5	<u>28,7</u>	<u>8,0</u>	101,1

В табл. 6 ниже приведено обобщение эффектов апремиласта и BMS-986165 в отношении цитокинов для PBMC, стимулированных LPS. Красные стрелки показывают индукцию, а зеленые стрелки показывают снижение продукции цитокинов.

PBMC от 9 здоровых доноров протестировали в условиях стимуляции LPS с BMS-986165, или апремиластом, или их комбинацией, или без них. Обработка BMS-986165 отдельно индуцировала IL-23, IL-12p40, IL-12p70 и TNF-α, тогда как обработка апремиластом отдельно снижала эти цитокины. При комбинации BMS-986165 с апремиластом эти цитокины либо оставались без изменений, либо снижались по сравнению с контрольной группой DMSO. Эти результаты показывают, что апремиласт мог ингибировать индукцию этих цитокинов под действием BMS-986165. Как апремиласт, так и BMS-986165 снижали продукцию IFN-γ и MCP-1, и комбинация обоих дополнительно снижала эти два цитокина с синергетическим эффектом. BMS-986165 ингибировал цитокины линии Th17, что обеспечивает средство лечения заболеваний, при которых цитокины Th17 участвуют в патогенезе. Однако индукция некоторых провоспалительных цитокинов, таких как IL-23, IL-12 и TNF-α, под действием BMS-986165 могла бы привести к недостатку в лечении заболевания. Совместные эффекты апремиласта и BMS-986165, при которых IL-23, IL-12 и TNF-α были снижены, показали преимущество комбинации этих двух соединений при лечении воспалительных заболеваний, таких как псориаз, псориатический артрит и неспецифический язвенный колит.

Таблица 6

Жизнеспособность	IL-23	IL-12p40	IL-12p70	TNF-α	IFNγ	MCP-1	GM-CSF	G-CSF	IL-1β	IL-1ra
Апре- мил- ласт	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
BMS-986165	↑↑	↑	↑	↑	↓	↓	↑	↑	↓	↓
Комби- нация	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
IL-2	IL-4	IL-5	IL-6	IL-10	IL-13	IL-15	IL-17	IL-22	IFNα2	IFNβ
Апре- мил- ласт	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
BMS-986165	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Комби- нация	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓

↑ индукция  
 = нет изменения  
 ↓ снижение

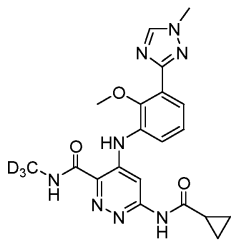
Пример 12. Комбинации с фиксированной дозой апремиласта и Тук2i (BMS-986165) в цельной крови

Апремиласт и BMS-986165 тестировали в отношении IL-17A, IL-17F, IL-22 и TNF- $\alpha$  в цельной крови при следующих фиксированных дозах: 2 мг BID BMS-986165, 6 мг QD BMS-986165, 6 мг BID BMS-986165, 10 мг BID апремиласта, 20 мг BID апремиласта и 30 мг BID апремиласта. Эти концентрации были получены из средних концентраций в плазме, наблюдаемых или экстраполированных на основании клинических PK данных.

Как показано на фиг. 18-21, концентрация QD дозы 6 мг BMS-986165 не приводила к максимальному ингибированию IL-17A, IL-17F или IL-22 и повышала TNF-альфа (См. фиг. 18-21). Однако добавление апремиласта при концентрациях BID дозы от 10 до 30 мг компенсировала это и предотвращала повышение TNF-альфа (См. фиг. 18-21). Даже низкие концентрации апремиласта показаны как эффективные. Например, BID доза 20 мг апремиласта компенсировала субоптимальное ингибирование IL-17F, и BID доза 10 мг апремиласта компенсировала субоптимальное ингибирование IL-22 и предотвращала повышение TNF-альфа. Эти данные подтверждают синергетическое применение BMS-986165 (например, при QD 6 мг) и апремиласта (например, QD или BID 10-20 мг) для ингибирования IL-17 и IL-22 и снижения продукции TNF-альфа для лечения воспалительных заболеваний, связанных с этими цитокинами, таких как псориаз, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, гнойный гидраденит и болезнь Бехчета.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение терапевтически эффективного количества N-[2-[(1S)-1-(3-этокси-4-метоксифенил)-2-(метилсульфонил)этил]-2,3-дигидро-1,3-диоксо-1H-изоиндол-4-ил]ацетамида или его фармацевтически приемлемой соли и терапевтически эффективного количества ингибитора тирозинкиназы 2 (Тук2) формулы



или его фармацевтически приемлемой соли, для лечения заболевания или нарушения, выбранного из хронического обструктивного заболевания легких, астмы, хронического воспалительного заболевания легких, гипероксического повреждения альвеол, воспалительного заболевания кожи, псориаза, псориатического артрита, ревматоидного артрита, ревматоидного спондилита, атопического дерматита, депрессивного синдрома, остеоартрита, контактного дерматита, анкилозирующего спондилита, волчанки, волчаночного нефрита, кожной красной волчанки, системной красной волчанки, узловой лепрозной эритемы, синдрома Шегрена, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, болезни Бехчета и неспецифического язвенного колита.

2. Применение по п.1, где эффективное количество ингибитора Тук2 или фармацевтически приемлемой соли находится в интервале от 0,1 до 250 мг/день.

3. Применение по п.1 или 2, где эффективное количество ингибитора Тук2 или фармацевтически приемлемой соли находится в интервале от 2 до 14 мг/день.

4. Применение по любому из пп.1-3, где эффективное количество ингибитора Тук2 составляет 4, 6 или 12 мг/день.

5. Применение по любому из пп.1-4, где N-[2-[(1S)-1-(3-этокси-4-метоксифенил)-2-(метилсульфонил)этил]-2,3-дигидро-1,3-диоксо-1H-изоиндол-4-ил]ацетамид имеет стереомерную чистоту более 95%.

6. Применение по любому из пп.1-5, где эффективное количество N-[2-[(1S)-1-(3-этокси-4-метоксифенил)-2-(метилсульфонил)этил]-2,3-дигидро-1,3-диоксо-1H-изоиндол-4-ил]ацетамида или его фармацевтически приемлемой соли находится в интервале от 0,5 до 1000 мг/день.

7. Применение по любому из пп.1-6, где эффективное количество N-[2-[(1S)-1-(3-этокси-4-метоксифенил)-2-(метилсульфонил)этил]-2,3-дигидро-1,3-диоксо-1H-изоиндол-4-ил]ацетамида или его фармацевтически приемлемой соли находится в интервале от 10 до 60 мг/день.

8. Применение по любому из пп.1-7, где эффективное количество N-[2-[(1S)-1-(3-этокси-4-метоксифенил)-2-(метилсульфонил)этил]-2,3-дигидро-1,3-диоксо-1H-изоиндол-4-ил]ацетамида или его фармацевтически приемлемой соли составляет 20, 40 или 60 мг/день.

9. Применение по любому из пп.1-7, где эффективное количество N-[2-[(1S)-1-(3-этокси-4-метоксифенил)-2-(метилсульфонил)этил]-2,3-дигидро-1,3-диоксо-1H-изоиндол-4-ил]ацетамида или его фармацевтически приемлемой соли составляет 30 или 60 мг/день.

10. Применение по любому из пп.1-7, где эффективное количество N-[2-[(1S)-1-(3-этокси-4-метоксифенил)-2-(метилсульфонил)этил]-2,3-дигидро-1,3-диоксо-1H-изоиндол-4-ил]ацетамида составляет 30 мг, вводимые один раз в день.

11. Применение по любому из пп.1-7, где эффективное количество N-[2-[(1S)-1-(3-этокси-4-метоксифенил)-2-(метилсульфонил)этил]-2,3-дигидро-1,3-диоксо-1H-изоиндол-4-ил]ацетамида составляет 30 мг, вводимые два раза в день.

12. Применение по любому из пп.1-11, где N-[2-[(1S)-1-(3-этокси-4-метоксифенил)-2-(метилсульфонил)этил]-2,3-дигидро-1,3-диоксо-1H-изоиндол-4-ил]ацетамид составлен как часть фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель.

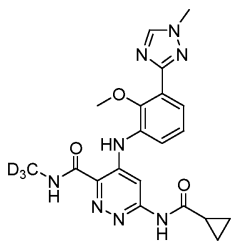
13. Применение по любому из пп.1-12, где N-[2-[(1S)-1-(3-этокси-4-метоксифенил)-2-(метилсульфонил)этил]-2,3-дигидро-1,3-диоксо-1H-изоиндол-4-ил]ацетамид вводят перорально.

14. Применение по любому из пп.1-13, где N-[2-[(1S)-1-(3-этокси-4-метоксифенил)-2-(метилсульфонил)этил]-2,3-дигидро-1,3-диоксо-1H-изоиндол-4-ил]ацетамид вводят перорально в форме таблетки или капсулы.

15. Применение по любому из пп.1-14, где заболевание или нарушение выбрано из псориаза и псориазического артрита.

16. Применение по любому из пп.1-15, где заболеванием или нарушением является бляшечный псориаз или бляшечный псориаз от умеренной до тяжелой степени.

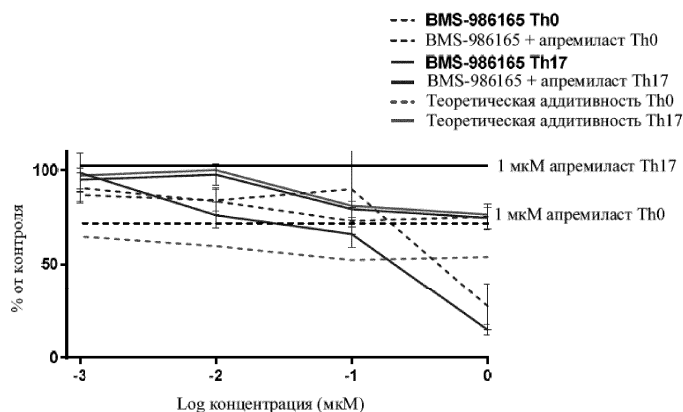
17. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество N-[2-[(1S)-1-(3-этокси-4-метоксифенил)-2-(метилсульфонил)этил]-2,3-дигидро-1,3-диоксо-1H-изоиндол-4-ил]ацетамида или его фармацевтически приемлемой соли и терапевтически эффективное количество ингибитора тирозинкиназы 2 (Тук2)



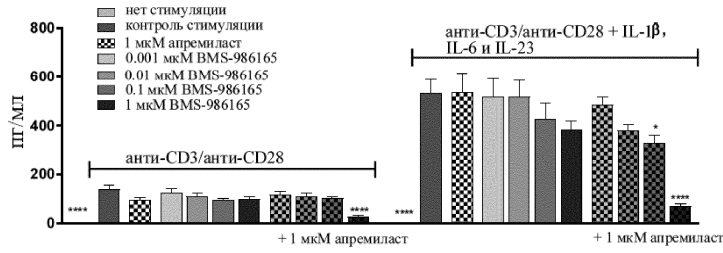
18. Фармацевтическая композиция по п.17, где композиция составлена для введения от 1 до 1000 мг/день N-[2-[(1S)-1-(3-этокси-4-метоксифенил)-2-(метилсульфонил)этил]-2,3-дигидро-1,3-диоксо-1H-изоиндол-4-ил]ацетамида или его фармацевтически приемлемой соли.

19. Фармацевтическая композиция по п.17 или 18, где фармацевтическая композиция находится в форме таблетки или капсулы.

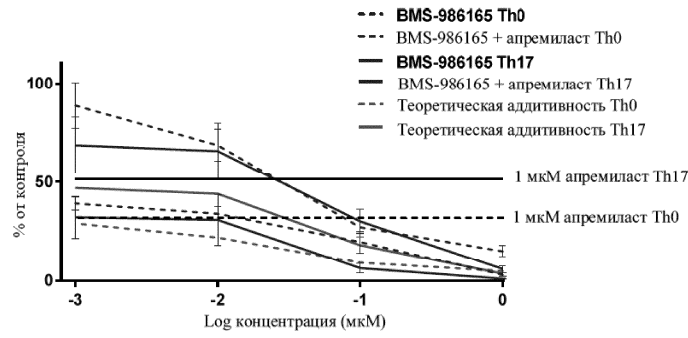
20. Фармацевтическая композиция по любому из пп.17-19, где фармацевтическая композиция составлена для пролонгированного высвобождения или немедленного высвобождения.



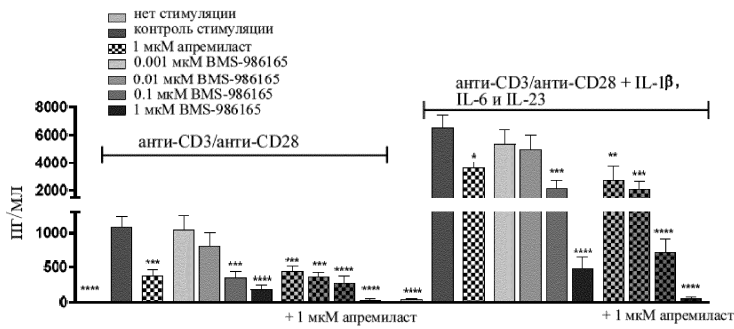
Фиг. 1



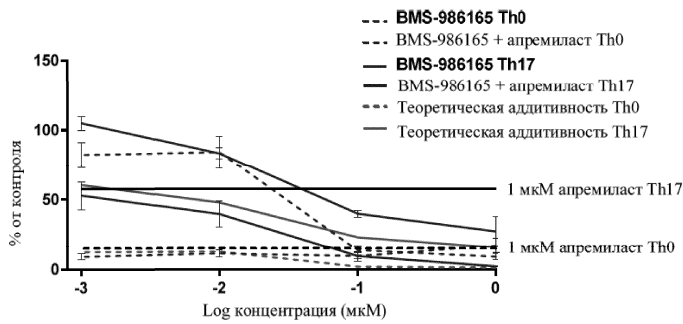
Фиг. 2



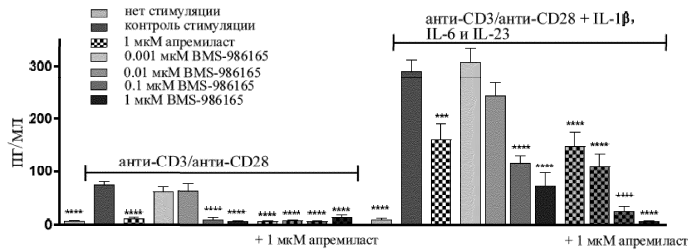
Фиг. 3



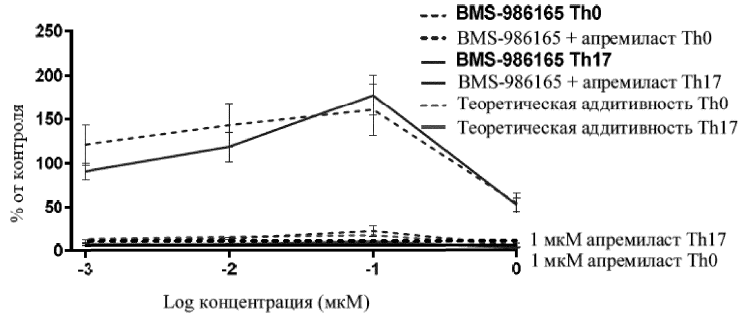
Фиг. 4



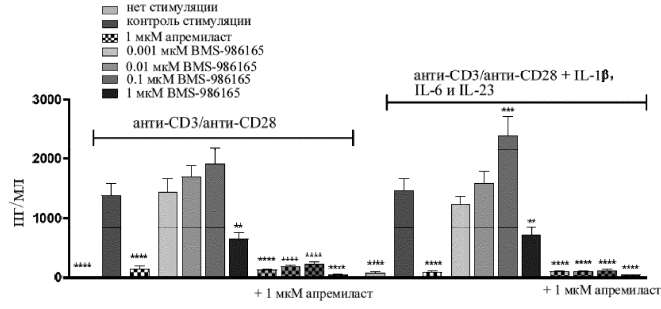
Фиг. 5



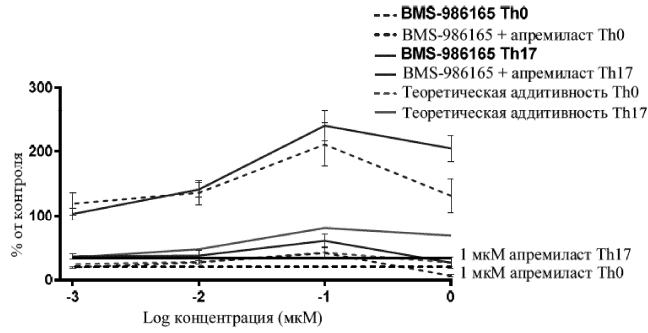
Фиг. 6



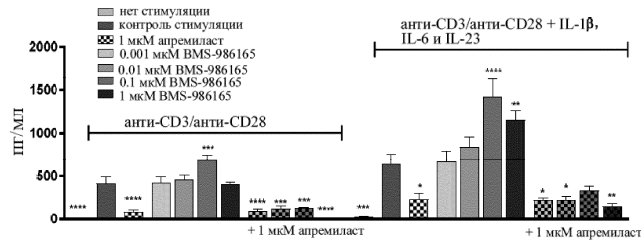
Фиг. 7



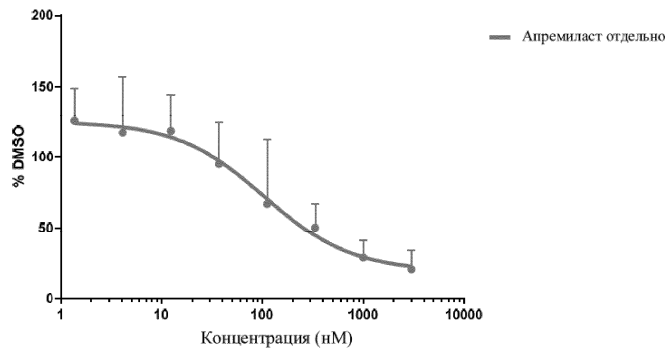
Фиг. 8



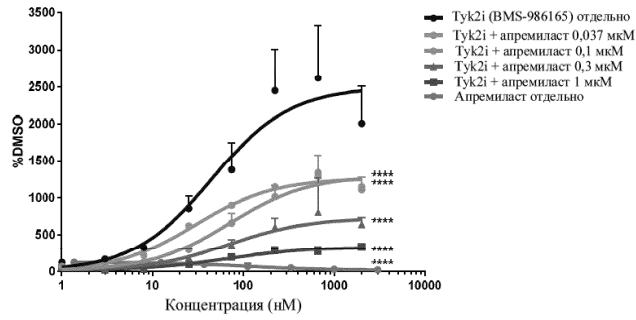
Фиг. 9



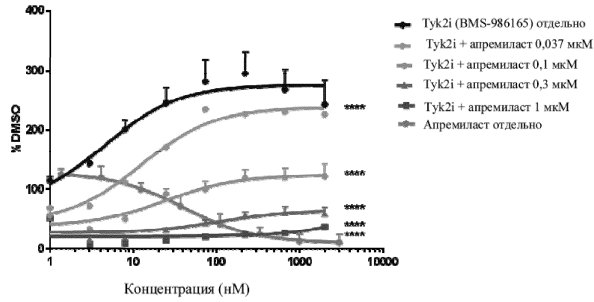
Фиг. 10



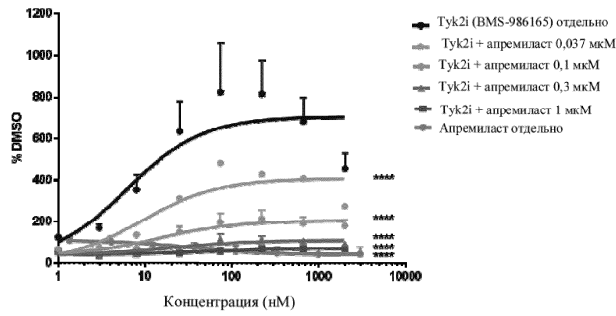
Фиг. 11



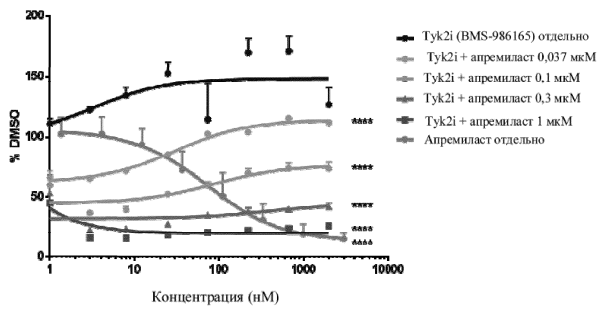
Фиг. 12



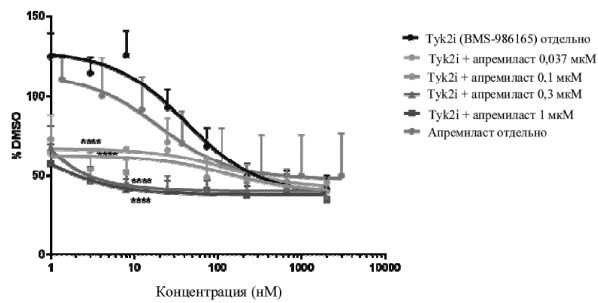
Фиг. 13



Фиг. 14

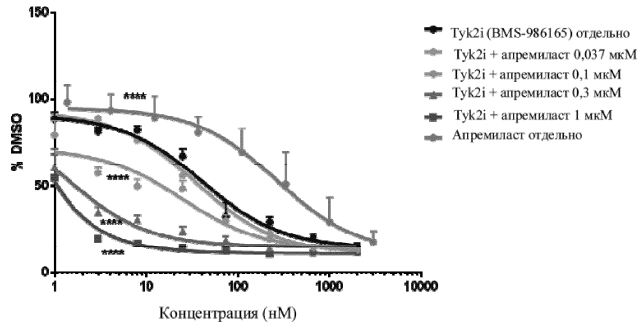


Фиг. 15

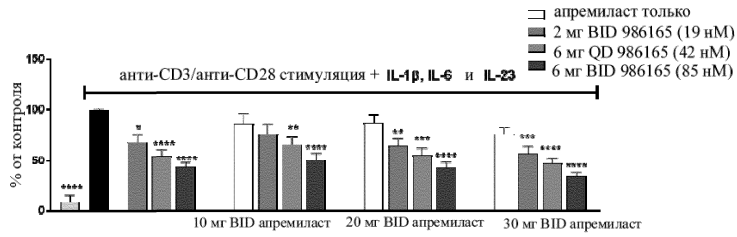


Фиг. 16

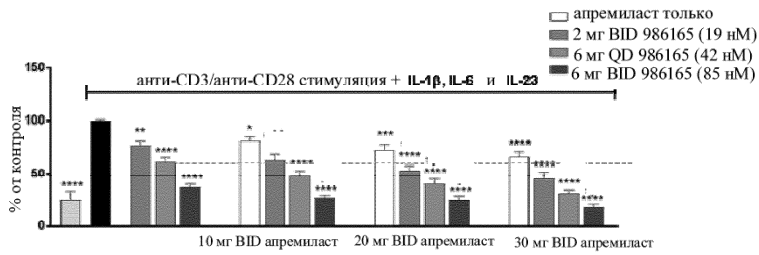




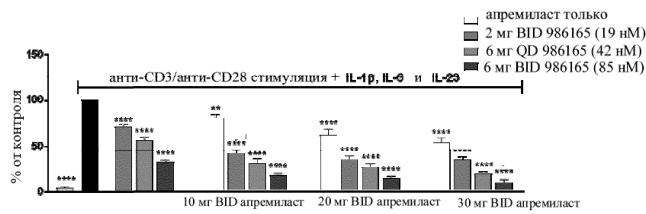
Фиг. 17



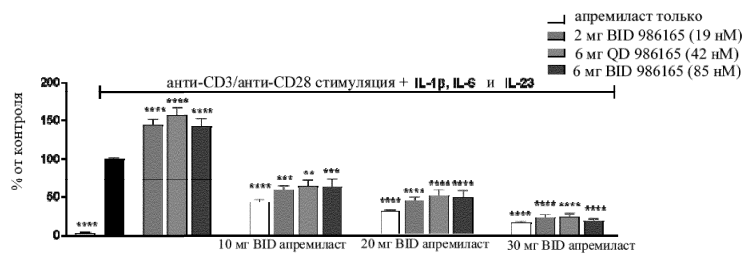
Фиг. 18



Фиг. 19



Фиг. 20



Фиг. 21

